

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2012

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 10 Octobre 2012, à Poitiers
par Mademoiselle Gaëlle SICKERSEN

**Étude des facteurs pronostiques des patients ayant
un cancer colorectal avec instabilité microsatellitaire**

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON
Monsieur le Professeur Michel MORICHAU-BEAUCHANT
Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David TOUGERON



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoit, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique **(surnombre)**
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie **(surnombre)**
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépatogastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépatogastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maitres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maitre de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECCO-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONToux Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

A Madame le Professeur Christine SILVAIN,

Pour la qualité de votre enseignement et votre disponibilité
Merci de me faire l'honneur d'accepter de présider ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

A Madame le Professeur Lucie KARAYAN –TAPON,

Merci pour votre aide et votre disponibilité qui m'ont permis de réaliser ce travail
Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.
Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Michel MORICHAU-BEAUCHANT,

Merci pour votre gentillesse et votre enseignement durant mes années d'internat
Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur LEVILLAIN,

Merci de votre enseignement et de votre enthousiasme lors de nos réunions communes
Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.
Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur David TOUGERON,

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail,
Pour ta disponibilité et ton enseignement durant ces années.
Sois assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur Beau,
Merci de vos enseignements qui m'ont été précieux.
J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous.
Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A tous les médecins du service d'hépatogastroentérologie, Monsieur Barrioz, Carine, Marc,
Florian, Alban, Delphine, vos enseignements m'ont beaucoup appris durant ces années.
J'ai pris plaisir à travailler avec vous.
Merci beaucoup.

A tous mes co-internes,
Pour votre amitié et votre soutien,
Je garderai toujours un souvenir heureux de ces années passées à travailler à vos côtés.

A l'équipe du service d'hépatogastroentérologie,
Avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et qui va me manquer.

A mes parents,
Pour votre amour, votre éducation qui ont permis d'être ce que je suis aujourd'hui.
Merci d'avoir toujours été présents pour moi.

A mes sœurs, Céline et Marion,
Merci pour votre amour, votre soutien et vos encouragements.

A Jérôme,
Pour ton amour et ton soutien,
Merci d'avoir su être là dans les moments difficiles comme dans les moments de joie.

A mes meilleures amies, Amélie, Camille et Annabelle,
Nous avons grandi, ri, dansé, chanté et pleuré ensemble.
Merci pour votre amitié et d'avoir toujours été là pour moi.

A mes co-locataires, Amandine, Matthieu, Nico, Matthieu, Corentin, Thomas, Julien, Maïté,
Iris,
Je garderai un souvenir ému de tous ce que nous avons partagés.
Et à tous les moments que nous partagerons encore.

A tous mes amis,
Merci pour votre amitié tout au long de ces années.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations.....	10
PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS.....	12
A. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	13
1. Incidence	13
2. Prévalence	15
3. Mortalité.....	15
4. Survie à 5 ans en France	16
B. LES FACTEURS DE RISQUES	17
1. Le niveau de risque moyen.....	17
a. La population concernée.....	17
b. Le dépistage organisé du cancer colorectal	17
2. Le niveau de risque élevé	18
a. Antécédent personnel de cancer colorectal ou d'adénome.....	19
b. Antécédent familial de cancer colorectal ou d'adénome.....	20
c. Antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin	20
d. Patient atteint d'acromégalie.....	21
3. Le niveau de risque très élevé.....	21
a. Le syndrome de Lynch ou cancer colique familial sans polypose.....	22
b. La polypose adénomateuse familiale.....	25
c. La polypose adénomateuse familiale atténuée.....	27
d. Le syndrome de Peutz-Jeghers.....	28
e. La polypose juvénile.....	29
f. La polypose hyperplasique ou mixte.....	29
C. HISTOLOGIE ET CARCINOGENÈSE.....	29
1. Histologie.....	29
a. Les lésions pré-cancéreuses.....	29
b. L'adénocarcinome lieberkühnien.....	32
2. Carcinogénèse et mécanismes moléculaires.....	34
a. L'instabilité chromosomique.....	34
b. L'hyperméthylation des îlots CpG	36
c. L'instabilité des microsatellites	37

D. LES FACTEURS PRONOSTIQUES³⁹

1. Classification histo-pronostique TNM	39
2. Facteurs pronostiques clinico-biologiques dans le cancer colorectal.....	43
a. L'envahissement ganglionnaire	43
b. Le nombre de ganglions examinés.....	43
c. L'envahissement pariétal.....	44
d. Les marges de résection.....	45
e. Le grade histologique.....	45
f. Les différents sous-types histologiques.....	46
g. Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire	46
h. Les embolies tumorales lymphatiques et/ou vasculaires et les engainements périnerveux.....	47
i. Le caractère initialement obstructif ou perforée de la tumeur.....	48
j. Les facteurs pronostiques récemment identifiés	49

E. TRAITEMENTS..... 50

1. Critères d'opérabilité et de résécabilité.....	50
2. Critères de qualité du traitement chirurgical des cancers du colon	50
3. Traitement endoscopique	53
4. Schéma thérapeutique en fonction du stade TNM.....	53
a. Stade I = T1-T2 N0.....	53
b. Stade II = T3-T4 N0	53
c. Stade III = tous pT-N1 ou N2.....	55

F. PARTICULARITÉ DES TUMEURS AVEC INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE 57

1. Particularité clinique et anatomopathologique	57
2. Détermination du statut MSI.....	58
a. Intérêt diagnostique.....	58
b. Méthodes de recherche de l'instabilité des microsatellites.....	58
c. Identification et dépistage de syndrome de Lynch.....	61
3. Pronostic des tumeurs MSI	62
4. Réponse au traitement des tumeurs MSI	64

DEUXIÈME PARTIE : ANALYSE DE LA SÉRIE..... 65

A. BUTS DE L'ÉTUDE..... 66

B. PATIENTS ET MÉTHODES	67
1. Inclusion des patients.....	67
2. Recueil des données	67
a. Les données cliniques initiales.....	67
b. Les données anatomopathologiques.....	68
c. Les données post-opératoires et le suivi	68
d. Les données de biologie moléculaire, d'immunohistochimie et de génétique	68
e. Les critères permettant de suspecter un syndrome de Lynch.....	69
3. Recherche de l'instabilité des microsatellites	69
a. Géotypage par biologie moléculaire.....	69
b. Immunohistochimie	69
4. Analyse statistique	69
C. RÉSULTATS.....	71
1. Caractéristiques des patients	71
2. Caractéristiques des tumeurs.....	72
3. Caractéristiques moléculaires des tumeurs	74
4. Traitement.....	76
5. Survie sans récurrence	76
6. Survie globale et survie spécifique	77
7. Évaluation des facteurs pronostiques dans les tumeurs ayant un statut MSI-H en fonction de la survie sans récurrence.....	78
D. DISCUSSION	80
E. ANNEXES	84
F. RÉFÉRENCES	88
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	102

LISTE DES ABRÉVIATIONS

µm: micromètre

5-FU: 5 fluoro-uracile

ACE: antigène carcinoembryonnaire

ADN: acide désoxyribonucléique

AJCC: *American Joint committee on cancer*

ANAES: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

CCR: cancer colorectal

CépiDc-Inserm: Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm

CIMP: *CpG island methylator phenotype*

CIN: *chromosomal instability*

CIS: carcinome in situ

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

EMA: *European Medicines Agency*

Folfox: oxaliplatine + acide folinique + 5 fluoro-uracile

Francim: réseau français des registres de cancers

HES: hemalum eosine safran

hMLH1: mutL homolog 1

hMSH2: mutS homolog 2

hMSH6: mutS homolog 6

HNPCC: *hereditary non-polyposis colorectal cancer*

HR: *hazard ratio*

IC: intervalle de confiance

IHC: immunohistochimie

INCa: Institut national du cancer

Inserm: Institut national de la santé et de la recherche médicale

InVS: Institut de veille sanitaire

LNR : *lymph node ratio*

LOH: *loss of heterozygoty*

LV5-FU2: acide folinique + 5 fluoro-uracile

MC: maladie de Crohn

MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin

ml: millilitre

mm: millimètre

MMR: *DNA mismatch repair*

MOSAIC: Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer

MSI: *microsatellite instability*

MSI-H: *high-frequency microsatellite instability*

MSP: *methylation specific PCR*

MSS: *microsatellite stability*

ng: nanogramme

NK: *natural killer*

NSAPBP: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*

OMS: organisation mondiale de la santé

PAF: polypose adénomateuse familiale

PCR: *polymerase chain reaction*

PETACC: *pan-european trials in adjuvant colon cancer*

PMS2: *postmeiotic segregation 2*

QUASAR: *QUick And Simple And Reliable*

RCH: rectocolite hémorragique

RER: *Replication errors*

RR: risque relatif

SEER: *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results*

TACSTD1: *EpCAM: epithelial cell adhesion molecule gene*

TEP-FDG: tomographie d'émission de positons au F-18-deoxyglucose

TIL: *tumor infiltrating lymphocyte*

TNCD: Thésaurus National de Cancérologie Digestive

UICC: *Union for International Cancer Control*

VELIPI: *venous emboli or lymphatic or perineural invasion*

vs: *versus*

XELOX: oxaliplatine + capécitabine

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

A. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Incidence

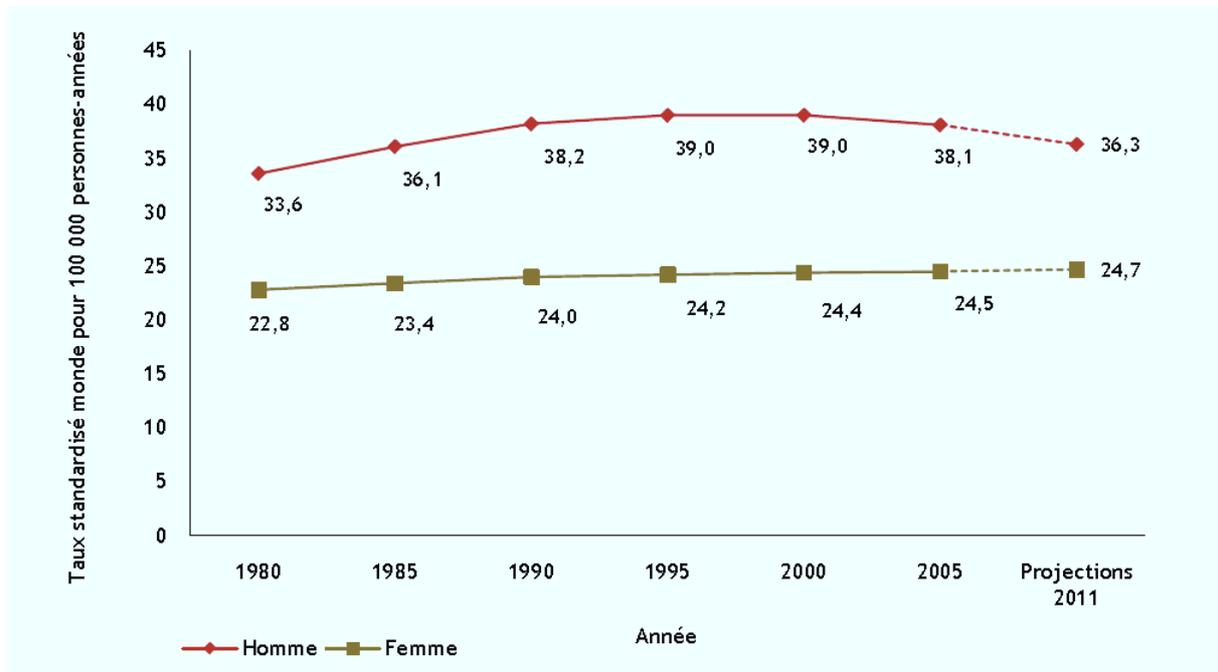
Selon les données publiées dans *la situation du cancer en France en 2011*, la France fait partie des pays ayant une incidence élevée de cancer colorectal (CCR) avec environ 40 500 nouveaux cas par an en 2011 (1). Il se situe au 3^{ème} rang de l'ensemble des cancers, tous sexes confondus, après le cancer de la prostate (71 000 nouveaux cas/an) et le cancer du sein (53 000 nouveaux cas/an).

Chez l'homme, il se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents avec 21 500 nouveaux cas estimés en 2011, derrière le cancer de la prostate (71 000) et le cancer du poumon (27 500). Il représente 10,4% de l'ensemble des cancers incidents chez l'homme. Chez la femme, il se situe au 2^{ème} rang (19 500) derrière le cancer du sein (53 000) et représente 12% de l'ensemble des cancers incidents (1).

L'incidence du CCR augmente avec l'âge : faible avant 30 ans, elle augmente de manière importante à partir de 50 ans, puis double tous les dix ans avec une incidence maximale à 70 ans. L'âge moyen au diagnostic en 2005 était de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme. Le risque de développer un CCR avant 75 ans est actuellement stabilisé autour de 4% chez l'homme et de 2,7% chez la femme (1).

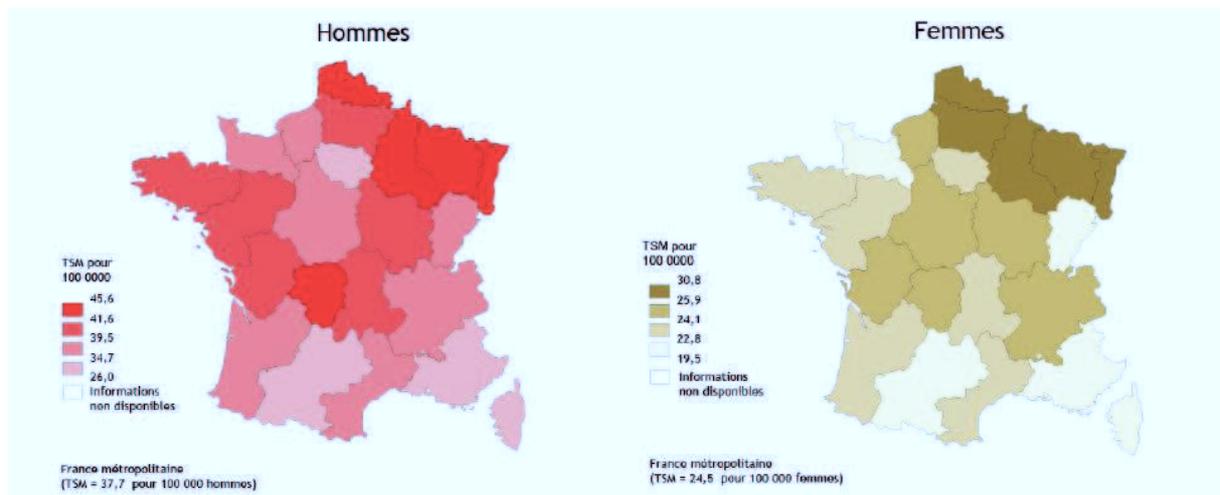
Les taux d'incidence augmentent progressivement, avec toutefois un ralentissement de la croissance observée ces dix dernières années. Les taux d'incidence en 2011 sont estimés à 36,3 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et à 24,7 pour 100 000 chez la femme (Figure 1).

Figure 1 : Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer colorectal de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections sur l'année 2011. (d'après Belot et al, 2008 (2) et HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011)



En France, il existe une disparité de taux d'incidence du CCR entre les régions. Ils varient de 26 pour la Corse à 45,6 pour le Nord-Pas-de-Calais pour 100 000 hommes et de 19,5 pour la Corse et 30,8 pour le Nord-Pas-de-Calais pour 100 000 femmes. La moitié des régions présentent un taux d'incidence standardisé compris entre 35,7 et 41,5 pour 100 000 chez l'homme et 23,2 et 25,3 pour 100 000 chez les femmes. Dans la région Poitou-Charente, l'incidence du CCR est estimée entre 39,5 et 41,5 pour 100 000 hommes et entre 24,1 et 25,8 pour 100 000 femmes, soit légèrement au dessus de la moyenne en France métropolitaine (Figure 2) (1).

Figure 2 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) d'incidence des cancers colorectaux à l'échelle régionale en France métropolitaine en 2005 (Source : HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm)



2. Prévalence

La prévalence partielle à 5 ans, c'est-à-dire le nombre de personnes ayant eu un diagnostic de CCR dans les 5 années précédentes et toujours en vie, était de 108 988, soit 13% des cas prévalents de cancer, dont 54,4% sont des hommes (59 290) et 45,6% sont des femmes (49 690).

La prévalence réelle, soit l'estimation du nombre de personnes en réelle demande de soins, c'est-à-dire de personnes en traitement initial ou en rechute, est évaluée à 54 266, soit 50 % des cas prévalents à 5 ans du CCR (Registres du cancer de l'Isère et du Tarn, 2007).

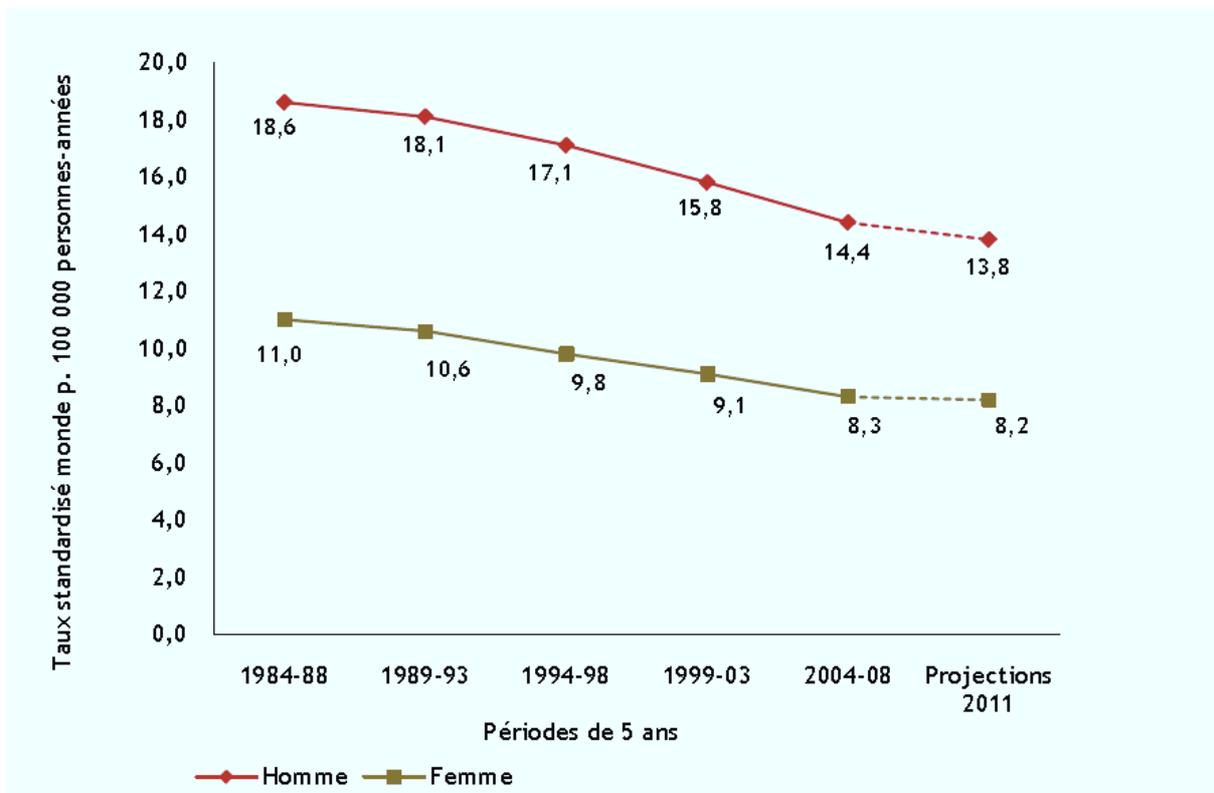
3. Mortalité

Avec environ 17 500 décès en 2011 (dont 53% chez l'homme), le CCR se situe, tous sexes confondus, au deuxième rang des décès par cancer derrière le cancer du poumon (29 100 décès) et devant le cancer du sein (11 500 décès). Il représente ainsi 12% de l'ensemble des décès par cancer. Le taux de mortalité estimé en 2011 est de 13,8 pour 100 000 chez l'homme et de 8,2 pour 100 000 chez la femme.

Entre les périodes 1984-88 et 2004-08, le taux de mortalité par CCR a diminué de façon notable dans les deux sexes. En effet, il est passé de 18,6 à 14,4 pour 100 000 hommes, soit une baisse de 23% et de 11 à 8,3 pour 100 000 femmes, soit une baisse de 25%. Cette baisse

de la mortalité résulte des progrès réalisés dans la détection de la maladie grâce à un diagnostic plus précoce, dans l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et dans la diminution de la mortalité opératoire (3). Il est à noter que le dépistage organisé généralisé à la population française depuis 2008 n'a pas pu, encore, avoir un impact sur l'évolution de ces taux de mortalité (1).

Figure 3 : Évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par cancer colorectal selon le sexe de 1984-88 à 2004-08. Projection pour l'année 2011. (Sources : InVS/CépiDc Inserm, 2011 et HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011)



4. Survie à 5 ans en France

Les taux de survie relative à 1 an et à 5 ans des patients atteints de CCR diagnostiqués entre 1989 et 1997 étaient respectivement de 79% et de 56%, selon une étude de survie menée par le réseau Francim et les hospices civils de Lyon (4). La survie relative à 5 ans diminue avec l'âge, passant de 63% chez les patients de 15-44 ans à 51% chez les 75 ans et plus.

Le pronostic est étroitement lié au stade de développement de la maladie au moment du diagnostic. Selon des données américaines, le taux de survie à 5 ans des patients

diagnostiqués en 1999-2005 est de 90,8% au stade local, de 69,5% au stade régional (envahissement ganglionnaire) et 11,3% à un stade métastatique (5).

La survie à 5 ans en France est l'une des meilleures de l'Union Européenne. En effet, son taux est estimé au cours de la période 1995-1999 supérieur à la moyenne de 23 pays européens (57% versus 53,5%) (6). Par ailleurs, selon les estimations de survie à 5 ans de l'étude mondiale CONCORD, la France serait au 2^{ème} rang mondial chez la femme et au 5^{ème} rang chez l'homme (1, 7).

B. LES FACTEURS DE RISQUES

Les facteurs de risque des CCR sont bien connus et divisés entre personnes à risque moyen (cas général), personnes à risque élevé et personnes à risque très élevé. Cette classification permet de définir des stratégies de dépistage en fonction du niveau de risque (8).

1. Le niveau de risque moyen

a) La population concernée

Le risque moyen est défini par le risque de développer un CCR dans la population générale. Les sujets concernés sont les individus de plus de 50 ans. On le mesure par le risque net moyen d'être atteint d'un CCR avant l'âge de 74 ans. Il est estimé à 4% chez l'homme et 2,7% chez la femme (1).

b) Le dépistage organisé du cancer colorectal

Un programme national de dépistage du CCR a été initié par les pouvoirs publics en France en 2002 chez les personnes à risque moyen, en l'absence de symptômes cliniques. Il a d'abord été initié dans 23 départements, puis a été généralisé à tout le territoire en 2008. La stratégie de dépistage repose sur la réalisation d'un test de recherche de sang occulte dans les selles, le test au gâïac (actuellement Hemocult II®), chez des sujets entre 50 et 74 ans, tous les 2 ans. Couplée à la coloscopie si ce test est positif (soit 2 à 3% des cas), elle permet de détecter des cancers à un stade précoce et des adénomes à haut risque de transformation maligne. Ce test est simple à réaliser et il a un faible coût. Sa spécificité est excellente (98%), sa valeur prédictive élevée (40%), mais sa sensibilité pour la détection des cancers n'est que de 50 à 60%. Cependant, il permet de détecter suffisamment de CCR au début de leur évolution pour faire diminuer la mortalité (9). En effet, des études suggèrent

une réduction de la mortalité par CCR de 15 à 20%, si la participation de la population atteint 50% (10, 11, 12).

La dernière évaluation épidémiologique du programme, réalisée par l'institut de veille sanitaire (InVS) en 2009-2010, retrouvait un taux de participation national de 34% sur 17 millions de personnes invitées à faire ce dépistage. Le pourcentage de tests positifs sur cette période était de 2,7% parmi les tests analysables (soit 136 251 tests positifs) (1). Selon l'évaluation de l'InVS de 2007 sur les 22 départements pilotes, 3 289 cancers du colon avaient été détectés, soit un taux de 2,2 pour 1 000 personnes dépistées et 10 884 adénomes, soit un taux de 7,5 pour 1 000 personnes dépistées. Parmi les CCR détectés, 42% étaient au stade I (soit un stade avec un très bon pronostic), 24% au stade II, 24% au stade III et 10% étaient des cancers métastatiques (13).

Dans les années à venir, le test actuel va progressivement être remplacé par un test immunologique, reposant sur la détection de la présence d'hémoglobine humaine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques de la globine humaine. Il est donc plus spécifique, mais également plus sensible, car il détecte 2 à 2,5 fois plus de CCR que le test au gaïac et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés. De plus, la fiabilité du test est améliorée par sa lecture automatisée. En revanche, il existe un problème de stabilité de l'hémoglobine au sein du kit de dépistage qui ne dépasse pas 10 jours à température ambiante, nécessitant la mise en place de modalités particulières de transport du test. Par ailleurs, le coût de ce test est actuellement 2 fois plus important que le test actuel (14).

2. Le niveau de risque élevé

Le niveau de risque élevé est défini comme le risque des sujets ayant des antécédents personnels d'adénome ou de CCR, ou celui des sujets ayant un parent au premier degré avant 60 ans ou plusieurs parents au premier degré atteints d'un CCR ou d'un adénome de plus de 1 cm. Chez ces derniers, le risque net avant 74 ans varie de 6 à 10% selon le nombre de parents atteints et l'âge minimum auquel la maladie a été découverte chez les apparentés. Les sujets atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), rectocolite hémorragique (RCH) ou maladie de Crohn (MC), en cas de pancolite, mais aussi les patients atteints d'acromégalie, sont aussi des sujets à risque élevé.

a) *Antécédent personnel de cancer colorectal ou d'adénome*

Chez les sujets atteints d'adénomes, le risque de CCR dépend des caractéristiques du ou des adénomes découverts initialement. Les adénomes avancés sont définis par une taille de plus 1 cm de diamètre et/ou la présence d'un contingent villositaire (> 25 % de l'adénome) et/ou la présence d'une lésion ou plus en dysplasie de haut grade et/ou un carcinome *in situ*. Les patients ayant un adénome avancé ou bien les patients avec 3 adénomes ou plus à la première coloscopie sont plus à risque de récurrence ou de développer un CCR que les patients avec un ou deux petits adénomes tubulaires, sans dysplasie de haut grade. Sur une large cohorte de 2452 patients, Chung et al, ont montré un taux de récurrence à 5 ans d'adénome avancé de 12,2% chez les patients ayant déjà eu un adénome avancé *versus* 2,4% pour les patients avec un antécédent d'adénome n'ayant pas les caractéristiques d'un adénome avancé (15). Mais, ils sont également plus à risque de développer un CCR. D'après Atkin et al, chez les patients ayant un adénome tubulo-villositaire, villositaire ou de plus de 1cm, le taux d'incidence du CCR était de 3,6 (Intervalle de confiance (IC) à 95% : 2,4-5,0%) et de 6,6 (IC à 95 % : 3,3-11,8) si ces adénomes étaient multiples. En revanche, chez les patients qui avaient de petits adénomes ou des adénomes tubuleux, le taux d'incidence était à 0,5 (IC à 95% : 0,1-1,3) (16). Après la résection d'un adénome, la coloscopie de surveillance doit être complète car les CCR peuvent se développer à distance du site initial d'exérèse des polypes (17).

Selon les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), après l'exérèse complète d'un adénome avancé ou d'un nombre d'adénomes > 3, le contrôle coloscopique doit se faire à 3 ans, puis, si la coloscopie est normale, 2 coloscopies espacées de 5 ans, puis de 10 ans. Dans les autres cas, le contrôle s'effectue à 5 ans, puis à 10 ans, s'il est normal.

Chez les sujets traités pour un CCR, le risque de récurrence est significativement plus élevé dans les cinq premières années suivant le diagnostic (18). Dans l'étude de Yun et al, portant sur 994 cancers du colon et 844 cancers du rectum réséqués, le taux de récurrence locale était de 8,5%, dont 82,4% survenaient dans les 3 premières années (19). La surveillance de ces patients est donc primordiale pour permettre la détection précoce des récurrences, augmentant ainsi la possibilité d'une nouvelle résection curative. Dans une méta-analyse portant sur 2923 patients, la surveillance rapprochée permettait de diminuer la mortalité

globale (21,8 versus 25,7) et chez les patients ayant une récurrence, la résection était possible dans 24,3% chez les patients ayant une surveillance intensive contre 9,9% (20). De plus, ces patients sont à risque de développer un CCR métachrone.

L'ANAES recommande donc de réaliser une coloscopie totale avant l'intervention (ou dans les 6 mois suivant la chirurgie si elle n'a pas pu être complète en pré-opératoire), puis à 2-3 ans, puis tous les 5 ans, si elle est normale. Après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé. Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue.

b) Antécédent familial de cancer colorectal ou d'adénome

On estime que 15 à 20% des patients atteints de CCR sporadique ont eu un parent atteint. Un seul cas de CCR ou d'adénome de plus de 1 cm chez un parent au 1^{er} degré de moins de 60 ans multiplie le risque personnel par 2. Cependant, si le parent au 1^{er} degré est âgé de moins de 45 ans au diagnostic ou si 2 parents au 1^{er} degré sont atteints d'un CCR quel que soit leur âge, le risque relatif est multiplié par 4 (18). D'après la méta-analyse de Butterworth et al, le risque de développer un CCR chez les patients ayant un antécédent familial de CCR est de 2,24 (IC à 95% : 2,06-2,43) et 3,97 (IC à 95% : 2,60-6,06) chez les patients ayant au moins 2 antécédents familiaux (16). A 50 ans, le risque dans la population sans antécédent personnel ou familial est de 1,8% contre 3,4% (IC à 95% : 2,8-4,0) pour les patients ayant 1 antécédent familial et 6,9% (IC à 95% : 4,5-10,4) pour 2 ou plus (21).

Selon les recommandations françaises, le dépistage s'adresse donc aux sujets ayant un parent au 1^{er} degré de moins de 60 ans ou plusieurs parents au 1^{er} degré quel que soit leur âge au diagnostic, atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome avancé. Il repose sur la réalisation d'une coloscopie à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge au diagnostic du cas index, puis tous les 5 ans. Après 4 coloscopies normales, la surveillance peut être espacée.

c) Antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Les patients porteurs d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, comme la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), ont un risque élevé de CCR en cas de pancolite, évoluant depuis plus de 10 ans, notamment si le diagnostic a été fait à un âge jeune, ou qu'il existe une cholangite sclérosante primitive associée (22). En cas de

pancolite, la probabilité de développer un CCR après 10 ans d'évolution de la RCH est de 2%, 8% à 20 ans et 18% à 30 ans (23). Pour la MC, le risque est du même ordre.

En cas de pancolite, une coloscopie est conseillée tous les 2-3 ans après 10 à 15 ans d'évolution de la maladie. Un traitement au long cours par dérivés 5-aminosalicylés diminuerait le risque de CCR (24, 25).

d) Patient atteint d'acromégalie

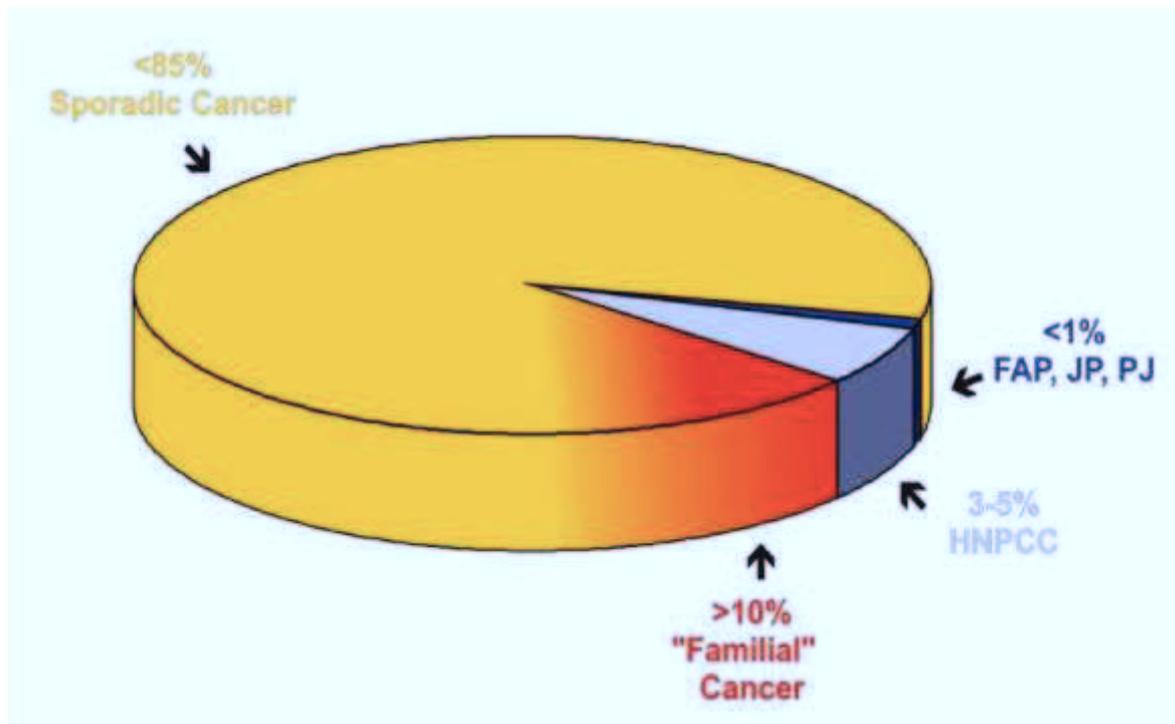
Le risque de CCR est augmenté chez les personnes atteintes d'acromégalie. En effet, il serait 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale (26).

L'ANAES recommande la réalisation d'une coloscopie au moment du diagnostic. Si elle est normale, le suivi se fait tous les 5 ans. Si elle est anormale, le suivi sera fait en fonction des caractéristiques des lésions diagnostiquées.

3. Le niveau de risque très élevé

Le niveau de risque très élevé se caractérise par le risque des sujets appartenant à une famille atteinte de cancers héréditaires. On estime que 5 à 6% des CCR sont d'origine héréditaire (Figure 4) (27). L'identification de ces maladies est essentielle puisqu'elle conduit à proposer des mesures de dépistage et de prise en charge spécifiques pour prévenir l'apparition de cancers. Devant une suspicion de prédisposition héréditaire aux cancers digestifs, il est donc important de prévoir une consultation d'oncogénétique qui a pour objectif de proposer un dépistage et/ou une prévention à chaque individu en fonction de son risque. Les deux principales maladies sont le syndrome de Lynch (*hereditary non-polyposis colorectal cancer* ou HNPCC) et la polypose adénomateuse familiale (PAF).

Figure 4 : Contribution approximative et relative des causes familiales dans l'incidence du CCR (d'après Half et al, (28))



FAP : polypose adénomateuse familiale; JP : polypose familiale juvénile ; PJ : syndrome de Peutz-Jeghers ; HNPCC : *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer* ou syndrome de Lynch ; *familial cancer* : cancer familial ; *sporadic cancer* : cancer sporadique

a) Le syndrome de Lynch ou cancer colique familial sans polypose (ou HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer)

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC est un syndrome de prédisposition génétique aux cancers, caractérisé par la mutation germinale d'un des gènes du système de réparation de l'ADN, appelés *DNA mismatch repair* ou MMR, soit les gènes *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6* et *PMS2*. L'inactivation de ces gènes conduit à un phénotype d'instabilité des microsatellites (MSI-H, *high-frequency microsatellite instability*), présent dans toutes les tumeurs HNPCC (29, 30). Nous reverrons les mécanismes aboutissant à l'émergence des tumeurs MSI-H dans le chapitre consacré à la carcinogénèse. Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant avec une pénétrance incomplète (70 à 85%). C'est la plus commune des formes héréditaires de cancer colorectal, puisqu'elle représente entre 2 et 4% d'incidence annuelle dans le monde (31). Les sujets atteints par le syndrome HNPCC ont un risque augmenté de développer un cancer du colon à un âge jeune, souvent avant l'âge de 45 ans, de multiples tumeurs coliques

synchrones ou métachrones, mais aussi des cancers extra-coliques comme le cancer de l'endomètre, de l'estomac, des ovaires, de l'intestin grêle, des voies urinaires, des voies biliaires, du cerveau, du pancréas et de la peau. Une étude récente a montré que les porteurs d'une mutation d'un des gènes MMR avaient un risque cumulé de CCR à 70 ans de l'ordre 66% pour les hommes, 42% pour les femmes et un risque cumulé de cancer de l'endomètre de 40%. De plus, ce risque serait supérieur pour les hommes ayant la mutation de *hMLH1* (32). Le risque de développer un autre type de cancer du spectre HNPCC durant la vie de ces patients est de moins de 10%. La mutation *hMSH6* serait associée à un risque de cancer plus faible que les mutations *hMLH1* et *hMSH2* (33). Le dépistage du syndrome de Lynch est donc primordial afin d'identifier ces patients et de leur proposer une surveillance précoce et rapprochée.

En 1991, lors d'une conférence à Amsterdam, un groupe de collaboration internationale sur le syndrome HNPCC a déterminé un ensemble de critères cliniques définissant le syndrome de Lynch, les critères d'Amsterdam I. Mais, plus de 50% des familles ayant un syndrome de Lynch n'étaient pas dépistées, notamment parce qu'ils ne prenaient pas en compte les tumeurs extra-coliques. Quelques années plus tard, ces critères ont donc été révisés pour donner naissance aux critères d'Amsterdam II toujours utilisés à l'heure actuelle (tableau 1) (34). Cependant, les formes incomplètes sont fréquentes et la sensibilité de ces critères pour dépister les anomalies génétiques est faible. Pour palier à ces insuffisances et identifier les patients nécessitant une consultation d'oncogénétique, d'autres critères ont été définis en 1996, les critères de Bethesda (élargis en 2002 en critères de Bethesda II). Ils reprennent les critères d'Amsterdam II, mais également l'immunohistochimie et le statut MSI pour améliorer l'identification des cas ayant un âge de diagnostic plus tardif et des histoires familiales peu évocatrices (tableau 2) (35). L'évaluation des critères de Bethesda II montre une bonne spécificité (61%) et une bonne sensibilité (75%), avec une amélioration de la sensibilité entre les anciens critères et les nouveaux (57% *versus* 75%). Cependant, ils restent insuffisants pour diagnostiquer tous les patients atteints de syndrome HNPCC (36).

Le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), regroupant l'avis des différentes sociétés savantes de langue française d'hépatogastro-entérologie et de cancérologie digestive, recommande actuellement de faire une recherche d'instabilité microsatellitaire chez les patients de moins de 60 ans atteint par un cancer du spectre HNPCC ou chez ceux,

quel que soit leur âge, ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du spectre HNPCC. Deux techniques complémentaires permettent de suspecter une anomalie génétique des gènes MMR : la recherche de l'instabilité microsatellite par biologie moléculaire dans les cellules tumorales et l'immunohistochimie qui détecte une extinction de l'expression des protéines du système MMR, pouvant ainsi orienter la recherche génétique vers une mutation de tel ou tel gène.

Chez les patients ayant un syndrome HNPCC ou une forte suspicion de syndrome HNPCC, la surveillance repose sur une coloscopie avec chromoscopie par indigo-carmin dès l'âge de 20 ans, puis tous les 2 ans si elle est négative. Il n'y a pas d'indication à une colectomie prophylactique. Chez les femmes de 30 ans et plus, une échographie endovaginale annuelle et des prélèvements endométriaux tous les 1 à 2 ans doivent être réalisés. La chirurgie prophylactique peut être discutée au cas par cas. L'identification et l'éradication de *Helicobacter pylori* doit se faire vers l'âge de 20 ans par une endoscopie digestive haute en raison du risque d'adénocarcinome gastrique (37).

Tableau 1 : Les critères d'Amsterdam II

Critères d'Amsterdam II

Au moins trois apparentés avec un cancer du spectre étroit de HNPCC ¹

Au moins un des cas est un apparenté du premier degré des deux autres

Au moins deux générations sont affectées

Au moins un des cas est diagnostiqué avant 50 ans

Le diagnostic de polypose adénomateuse familiale (FAP) doit être exclu

Les diagnostics doivent être confirmés par un examen histologique

1 : cancers du côlon, de l'endomètre, de l'uretère, des bassinets rénaux ou de l'intestin grêle

Tableau 2 : les critères de Bethesda II

Critère de Bethesda II

Patient ayant un cancer colorectal diagnostiqué avant l'âge de 50 ans

Patient avec deux cancers, synchrones ou métachrones, appartenant au spectre large d'HNPCC 1

Patient avec 1 cancer du spectre large HNPCC chez un apparentés au premier degré ou plus dont un diagnostiqué avant 50 ans

Patient avec un cancer colorectal avec un phénotype MSI-H avant 60 ans

Patient avec 2 cancers du spectre large d'HNPCC chez 2 ou plus des apparentés au 1^{er} ou au 2^{ème} degré quel que soit l'âge

1: Spectre large HNPCC : cancer du spectre étroit d'HNPCC, cancer des ovaires, cancer de l'estomac, cancer des voies biliaires, glioblastome, adénocarcinome sébacé.

b) La polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie héréditaire, autosomique dominante, dont la pénétrance est complète, c'est-à-dire que la présence de la mutation entraîne quasi constamment l'apparition du phénotype (38). Le gène en cause est *APC* (*adenomatous polyposis coli*), sur le bras long du chromosome 5 (39). La PAF est à l'origine de environ 1% des CCR (28). En 2009, the *European Medicines Agency* (EMA) estimait que la PAF affectait approximativement 3 à 10/100 000 personnes dans l'Union Européenne (40). Le risque de transmission à la descendance est de 50% pour chaque enfant. Cependant, 20 à 25% des cas de PAF observés sont des mutations *de novo*, c'est-à-dire des patients sans antécédents familiaux (38).

Dans la forme classique, les premiers polypes se développent durant l'enfance sous forme de petits nodules intramuqueux. Puis pendant l'adolescence, on retrouve des polypes tout au long du colon, se majorant progressivement en taille et en nombre, en général supérieur à 100 (Figure 5). Environ 50% des patients développent des adénomes à partir de l'âge de 15 ans, 95% vers l'âge de 35 ans. Généralement, les cancers apparaissent une dizaine d'année

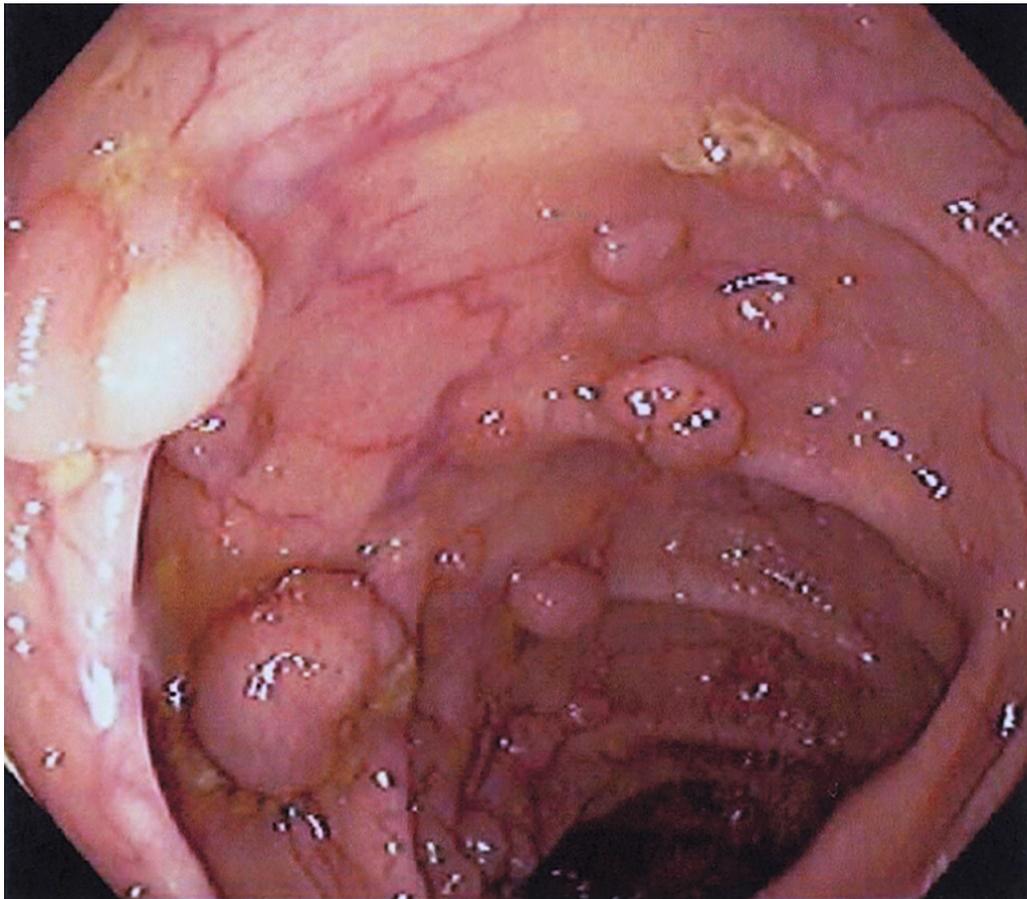
plus tard. Donc si le colon est laissé en place, la majorité des patients développeront un CCR vers l'âge de 40-50 ans voire même beaucoup plus jeune (15 - 20 ans) (28).

D'autres tumeurs, digestives et extra-digestives, sont fréquemment associées. Les adénomes duodénaux, en particulier péri-ampullaires, peuvent dégénérer et justifier une duodéno pancréatectomie céphalique (41). L'incidence cumulée des adénomes duodénaux est d'environ 90 à 95% à l'âge de 70 ans et l'incidence des cancers duodénaux de 4,5% à 57 ans (42, 43). Les tumeurs desmoïdes (mésenchymateuses) touchent environ 10 à 25% des patients (44). Même en l'absence de potentiel malin, la croissance de ces tumeurs, en particulier dans le mésentère, est une cause de mortalité, notamment par compression des organes avoisinants. On retrouve également fréquemment des polypes glandulo-kystiques gastriques qui ont la particularité de dégénérer en adénocarcinome gastrique dans de rares cas, contrairement aux polypes glandulo-kystiques sporadiques (45).

Une consultation d'oncogénétique, chez les patients pour lesquels on suspecte une PAF, est indiquée. Il s'agit des patients ayant plus de 10 adénomes synchrones ou plus de 5 adénomes et des antécédents familiaux d'adénomes au 1^{er} degré ou chez un apparenté de moins de 60 ans.

Les recommandations actuelles, si la mutation est identifiée, sont une coloscopie avec chromoscopie à l'indigo-carmin dès l'âge de 12 ans, tous les ans. Une colectomie totale (avec anastomose iléo-rectale) ou une coloproctectomie (avec anastomose iléo-anale) préventive vers l'âge de 20 ans ou plus tôt en cas de polypose profuse, de dysplasie de haut grade, de polype > 15 mm ou ulcéré. Après la colectomie, le rectum ou le réservoir iléal doivent être surveillés par chromoendoscopie (37). De plus, des duodénoscopies avec chromoscopie doivent également être réalisés à partir de 20 ans, puis tous les 2 ans. Une surveillance dermatologique est également nécessaire, avec une consultation initiale de dermatologie qui a pour objectif de détecter les tumeurs sébacées devant relever d'un traitement spécifique.

Figure 5 : Photographie d'une polypose colique prise au cours d'une coloscopie



<http://radiographics.rsna.org/content/vol24/issue6/images/large/g04nv20c11d.jpeg>

c) La polypose adénomateuse familiale atténuée

Il existe deux catégories de polypose adénomateuse familiale atténuée: la première est la polypose associée une mutation bi-alléliques du gène *MUTYH* avec une transmission autosomique récessive (46) et la seconde liée à une mutation du gène *APC* sur une localisation particulière différente de celle de la PAF. Elle est dite « atténuée » car la majorité des patients ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 15 et 100, avec un âge moyen au diagnostic de l'ordre de 47 ans (47). Environ 50% des patients présentent une polypose dégénérée au moment du diagnostic.

Des manifestations extra-coliques peuvent également être observées. Dans les PAF atténuée lié à *APC*, il s'agit des mêmes manifestations que dans la PAF classique. Dans la forme liée à *MUTYH*, des polypes adénomateux duodénaux sont possibles et sont associés à un risque

d'adénocarcinome duodéal. On observe également des manifestations dermatologiques, et plus particulièrement des lésions développées aux dépens des glandes sébacées.

La consultation d'oncogénétique doit être entreprise si le nombre cumulé de polypes adénomateux est supérieur ou égal à 15 quel que soit l'âge ou compris entre 10 à 14 avant l'âge de 60 ans, ou compris entre 5 à 9, si il existe des polypes adénomateux survenus avant 40 ans ou un cancer colorectal associé avant 60 ans ou au moins 5 adénomes avancés. De plus, la polypose familiale atténuée doit être suspectée devant des manifestations dermatologiques associées avant 50 ans, des adénomes duodénaux et si les analyses somatiques ne sont pas en faveur d'un syndrome HNPCC. Ces indications correspondent à une probabilité supérieure à 10 % d'identifier des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* (48).

Les recommandations concernant les PAF atténuées sont plus controversées que pour la surveillance des patients ayant une PAF « classique » ou un syndrome de Lynch. En effet, il existe une grande variabilité interindividuelle du nombre de lésions. Selon les recommandations de l'ANAES, une surveillance par coloscopie avec chromoendoscopie à l'indigo carmin est préconisée dès l'âge de 30 ans, puis tous les ans (37). Une surveillance gastrique et duodénale est également préconisée à partir de 25 ans. En cas de normalité, elle sera réalisée tous les 2 ans. La chirurgie colorectale est indiquée en cas de polypose dégénérée ou en cas de polypose non dégénérée si celle-ci n'est pas « contrôlable » en endoscopie. Et, une surveillance dermatologique est également conseillée, avec une consultation initiale de dermatologie qui a pour objectif de détecter les tumeurs sébacées devant relever d'un traitement spécifique (48).

d) Le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse de l'ensemble du tube digestif, qui s'accompagne d'une lentiginose (accumulation sur la peau et/ou les muqueuses de petites taches brunes) labiale de la muqueuse buccale, de la sphère anale et des doigts. Il s'agit d'une maladie rare ayant une présentation clinique hétérogène. Deux gènes distincts ont été mis en cause *LKB1* et *STK11*. Il existe une prédisposition aux CCR, mais aussi aux cancers des ovaires et des testicules (49).

Les recommandations sont une surveillance coloscopique à partir de 18 ans, puis tous les 2-3 ans (37).

e) La polypose juvénile

La polypose juvénile est une autre polypose hamartomateuse où les hamartomes colorectaux sont très fréquents. Le risque cumulé de cancer colorectal est de l'ordre de 40%. Les mutations identifiées dans cette maladie se situent au niveau des gènes *SMAD4* ou *BMPRA1*.

Il est recommandé de réaliser la première coloscopie à partir de l'âge de 10 ans, puis tous les 2-3 ans (37).

f) La polypose hyperplasique ou mixte

La polypose hyperplasique est caractérisée par la présence de nombreux polypes hyperplasiques (> à 20 polypes) et/ou des grandes tailles. L'étiologie et l'histoire naturelle de la maladie ne sont pas connues à ce jour. Le risque de cancer colorectal est augmenté. Il survient généralement entre 50 et 60 ans (27, 50).

La surveillance endoscopique doit se faire tous les ans, voir tous les 3 ans en fonction de la taille, du nombre et de l'histologie des lésions.

C. HISTOLOGIE ET CARCINOGENÈSE

1. Histologie

Le type histologique largement majoritaire des cancers colorectaux est l'adénocarcinome (= carcinome glandulaire). Ce cancer peut survenir en muqueuse saine dans environ 20% des cas, ou bien se développer sur un adénome (polype adénomateux) préexistant dans 80% des cas.

a) Les lésions pré-cancéreuses

(1) La crypte aberrante

La crypte aberrante représente la première lésion adénomateuse identifiable et le terme de « microadénome » a parfois pu lui être attribué. Elle est de plus en plus considérée comme

un état précurseur de la transformation maligne. De petite taille, elle apparaît macroscopiquement comme une anomalie de la surface colique, accentuée par l'application de colorant.

Microscopiquement, elles correspondent à une anomalie de l'abouchement des cryptes sous forme d'un élargissement de l'ouverture associée à une hyperplasie épithéliale, et souvent des lésions de dysplasie plus ou moins sévère (51).

(2) L'adénome

L'adénome est une tumeur épithéliale bénigne, dont la croissance est définie par une perte du contrôle de la prolifération cellulaire et des degrés variés de dysplasie.

Au niveau macroscopique, les adénomes peuvent être polypoïdes ou plans, de couleur rose à rouge, arrondis ou polylobés, sessiles ou pédiculés. Un aspect mou avec une surface cérébriforme (qui a l'apparence du cerveau) signe une participation vilieuse.

Il existe quatre grands types histologiques. Le premier type, l'adénome tubuleux (*adenomatous polyp*) est une prolifération de tubes épithéliaux séparés par un tissu conjonctif peu abondant; on peut y trouver des remaniements kystiques ou hémorragiques. La mucosécrétion y est diminuée par rapport aux cellules normales, traduite par un aspect plus basophile du cytoplasme, ce qui constitue une dédifférenciation. La prolifération épithéliale se fait de la surface vers la profondeur. C'est la forme la plus commune (75% environ des adénomes). Il contient plus de 80% de composante tubuleuse.

L'adénome vilieux (tumeur vilieuse, *villous papilloma*) est constitué d'axes conjonctifs grêles tapissés de cellules cylindriques. La prolifération épithéliale se fait vers la lumière colique; la lésion est souvent volumineuse. On parle d'architecture vilieuse, de façon arbitraire, quand la hauteur des glandes est supérieure à deux fois l'épaisseur de la muqueuse colorectale normale. L'adénome vilieux contient plus de 80% de composante vilieuse.

L'adénome tubulovilleux (*papillary adenoma*, *villo-glandular adenoma*) associe des aspects tubuleux et vilieux.

Le quatrième type est représenté par l'adénome festonné (« *serrated adenoma* »), comportant un aspect festonné (en dents de scie) des glandes adénomateuses (comme dans

les polypes hyperplasiques) avec des atypies cellulaires correspondant souvent à des lésions de dysplasie de bas grade et beaucoup plus rarement de haut grade.

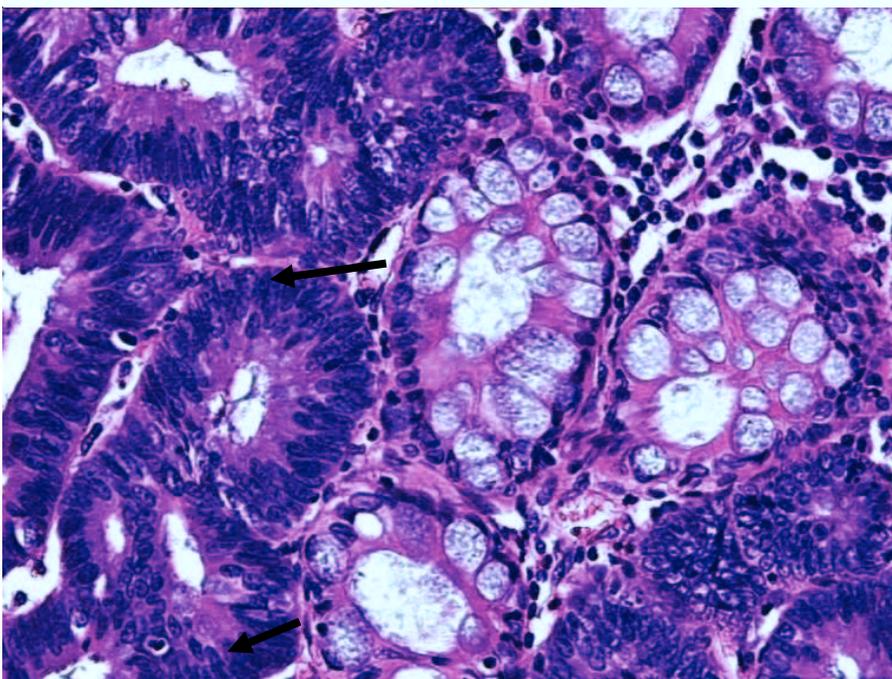
Une nouvelle terminologie consensuelle d'évaluation des dysplasies se met progressivement en place (52):

- La néoplasie intra-épithéliale certaine de bas grade, ou dysplasie légère, ou dysplasie de bas grade, correspond à l'ancienne terminologie de dysplasie légère et modérée. Les critères du diagnostic sont : la persistance d'une mucosécrétion, la présence de cellules cylindriques avec un noyau ovalaire ne dépassant pas les 3/4 de la hauteur de l'épithélium, un pléomorphisme nucléaire peu marqué.

- La néoplasie intra-épithéliale de haut grade, ou dysplasie de haut grade, ou cancer intra-épithélial correspond au carcinome *in situ* (CIS) (Figure 6). Les critères du diagnostic sont : une perte de la mucosécrétion, une stratification nucléaire à la partie haute de l'épithélium, un pléomorphisme nucléaire marqué.

- L'adénocarcinome intra-muqueux équivaut à une néoplasie avec invasion de la lamina propria, avec ou sans invasion de la musculaire muqueuse mais sans atteinte de la sous-muqueuse.

**Figure 6 : zone de néoplasie épithéliale de haut grade.
(HESx40) : perte de la mucosécrétion, atypies cellulaires et mitoses (flèches)**



b) L'adénocarcinome lieberkühnien

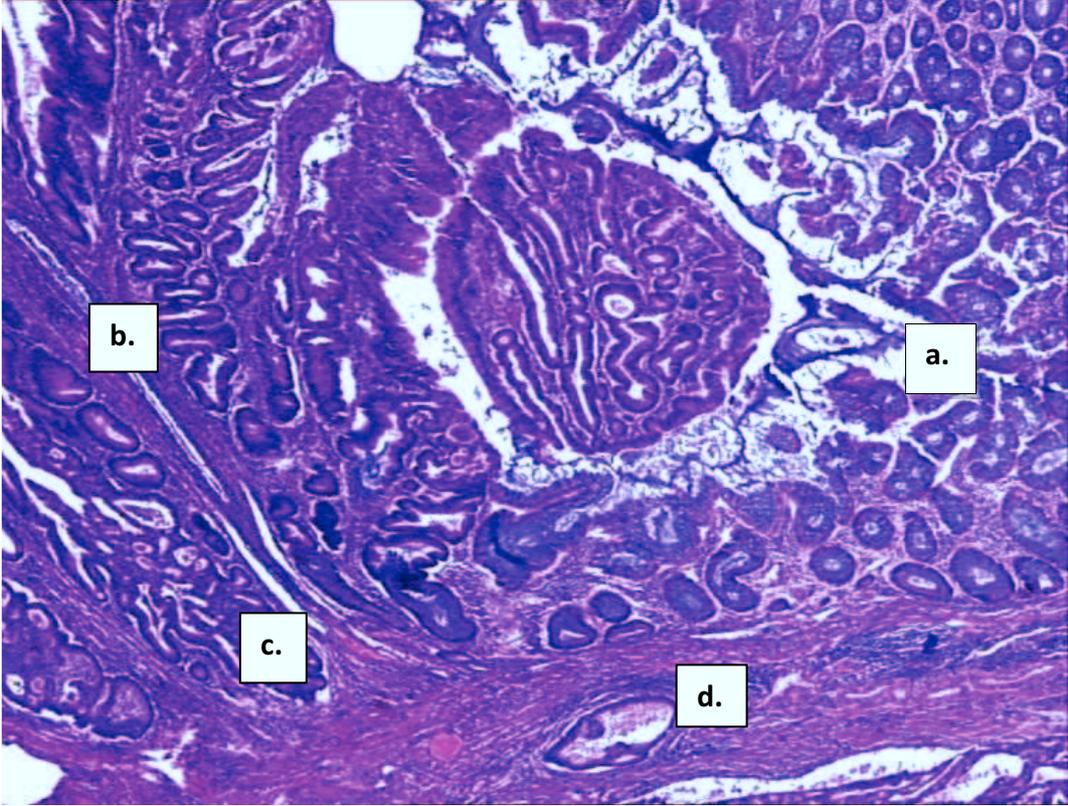
(1) Macroscopiquement

La tumeur occupe une partie ou la totalité de la circonférence de la lumière colique. Il existe souvent une ulcération centrale, et une zone bourgeonnante périphérique plus ou moins volumineuse et une infiltration pariétale pouvant atteindre la séreuse. Elle peut également être végétante, surtout dans le caecum.

(2) Microscopiquement

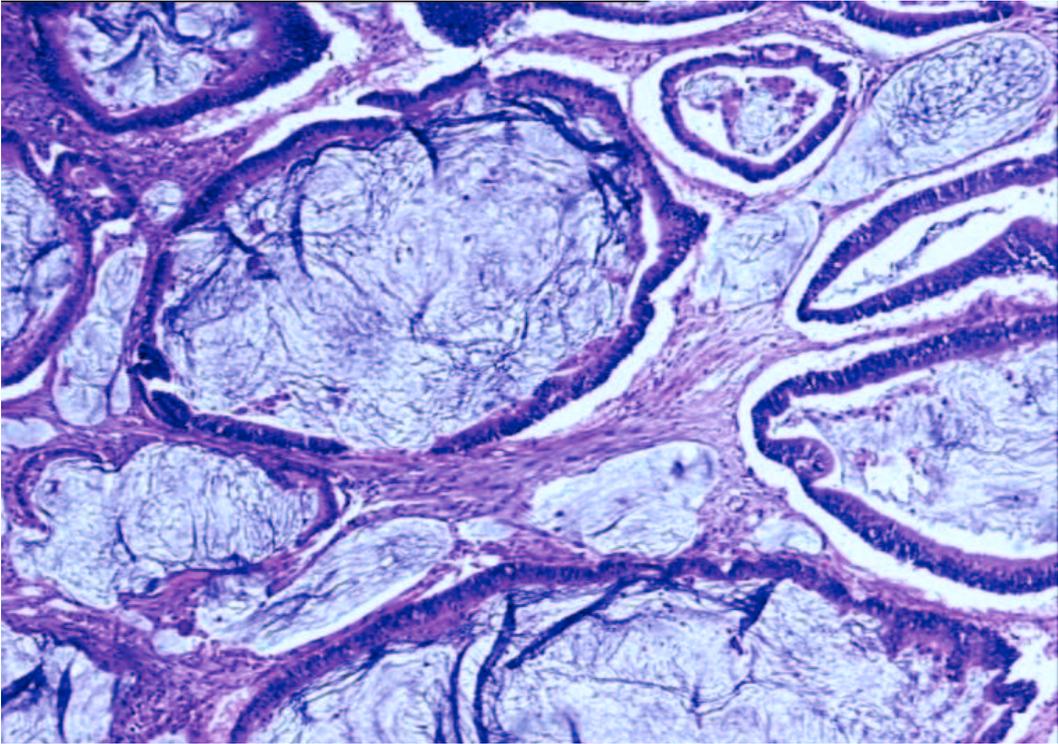
Il s'agit d'une prolifération plus ou moins bien différenciée, infiltrante. Les cellules sont cylindriques, hautes, accolées par leurs faces latérales. Leur pôle apical présente des microvillosités. Leur sécrétion est généralement très diminuée ou absente. Il existe souvent des atypies cytonucléaires. Ils revêtent des architectures variées : glandulaires, acinaires, en formations tubulopapillaires dans les formes bien différenciées (Figure 7), et en cordons ou en petits massifs dans les formes moins bien différenciées. On observe parfois un contingent colloïde (ou mucineux), c'est-à-dire une mucosécrétion très abondante, dissociant les formations carcinomateuses et le stroma. Dans les flaques de mucus, il existe des amas carcinomateux ou des cellules mucosécrétantes isolées, elles sont appelées les cellules en bague à chaton. Le pathologiste doit mentionner un éventuel contingent mucineux et le quantifier en % par rapport à l'ensemble de la tumeur étant donné son incidence sur le pronostic. Pour être définie comme un carcinome mucineux, la tumeur doit être mucineuse à 50% au minimum (Figure 8). De même, il devra signaler la présence ou non des emboles vasculaires et lymphatiques et des engainements périnerveux. En effet, il existe maintenant un compte-rendu d'anatomopathologie standardisé édité par l'INCa, pour la description des CCR. Il s'agit d'une réponse type donnant les critères histopronostiques majeurs, indispensables aux cliniciens pour prendre en charge un patient (Annexe 1) (53).

Figure 7 : Adénocarcinome lieberkuhnien bien différencié sur adénome préexistant. HESx10.



a : muqueuse normale ; b : adénome ; c : cancer ; d : embole vasculaire.

Figure 8 : Adénocarcinome mucineux. HESx40 : flaques de mucus



2. Carcinogénèse et mécanismes moléculaires

La survenue d'un cancer est le résultat de l'accumulation d'altérations génétiques aboutissant à la prolifération incontrôlée des cellules néoplasiques grâce à des caractéristiques phénotypiques telles que l'indépendance vis-à-vis des signaux de croissance et d'apoptose, le potentiel de réplication sans limites, l'activation de l'angiogénèse et la capacité à envahir les tissus adjacents et à distance (54). Au cours des deux dernières décennies, les nombreuses études des voies de carcinogénèse du CCR, des formes héréditaires et sporadiques, ont permis une avancée considérable des connaissances. Dans le contexte actuel, les principaux objectifs sont d'identifier des altérations moléculaires pronostiques et/ou prédictives d'une réponse au traitement pour optimiser la prise en charge des patients. Actuellement, trois phénotypes distincts ont été décrits : l'instabilité chromosomique, l'instabilité microsatellite et l'hyperméthylation des îlots CpG.

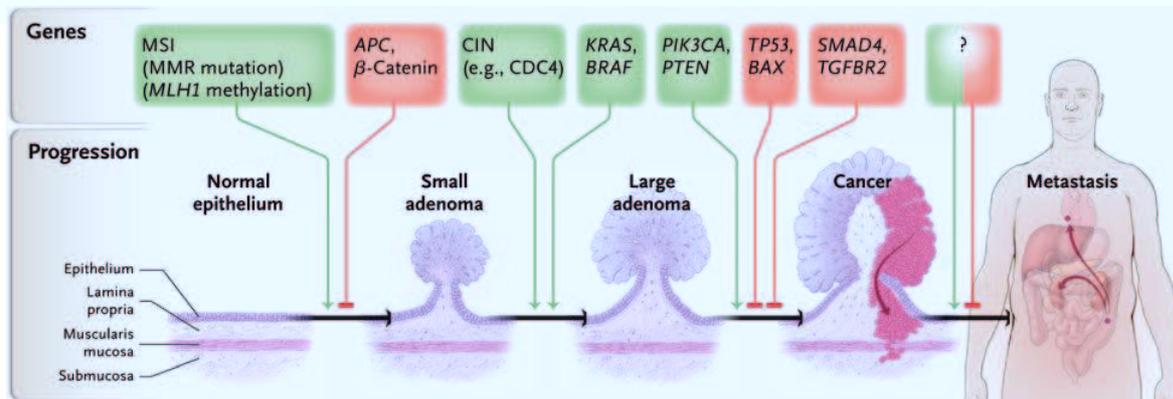
a) *L'instabilité chromosomique*

(1) De l'adénome à l'adénocarcinome

La filiation adénome-cancer est un processus multi-étapes qui survient lors de l'accumulation de mutations parmi les gènes suppresseurs de tumeur et les oncogènes. Le modèle de carcinogénèse du CCR implique des changements génétiques importants nécessaires à l'initiation et à la progression du cancer (55). Le processus débute quand une cellule de l'épithélium colorectal acquiert une mutation inactivant un gène de la voie *APC/β-caténine* (56), puis, une mutation activant de façon constitutionnelle la voie *KRAS/BRAF* favorisant la croissance d'un petit adénome en adénome de taille cliniquement significative (> 1 cm de diamètre) (57). Ensuite, l'expansion des clones amène à d'autres mutations, et notamment à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, tels que *TP53* (58). D'autres voies de signalisation sont également altérées et participent de la transformation d'un adénome en adénocarcinome (Figure 9). Le séquençage étendu du génome a permis de mettre en évidence plus de 80 gènes mutés par tumeur, mais seul un petit nombre de mutations (< 15) est considéré comme précurseurs de la carcinogénèse (59). D'après l'étude de Jones et al, il serait capable de calculer selon un modèle mathématique la durée de transformation d'un adénome en adénocarcinome. Un petit adénome mettrait 6 ans à devenir un adénome de plus de 1 cm; et cet adénome mettrait environ 17 ans à se

transformer en adénocarcinome, puis environ 2 ans à acquérir les propriétés aboutissant à la dissémination métastatique (60).

Figure 9 : Gènes impliqués dans la progression du cancer colorectal, selon Sanford et al. (61)



Dans la progression du CCR, il existe des gènes cibles présentant des altérations génétiques qui sont identifiés dans la partie supérieure du diagramme.

Le risque de cancer croît avec le nombre, la taille des adénomes (> 1 cm) et la proportion du contingent vilieux. La présence de foyers cancéreux dans un adénome est de l'ordre de 1 % dans les adénomes tubuleux, de 12 % dans les adénomes tubulo-vilieux et de 15 % dans les adénomes vilieux.

(2) L'instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN, chromosomal instability) est l'anomalie moléculaire la plus fréquente dans les CCR. Elle est présente dans environ 70 à 85 % des cas de cancers sporadiques, mais aussi chez les patients atteints de PAF. L'équipe de Lengauer a montré l'importance du phénotype CIN en mettant en évidence un taux de ségrégation chromosomique anormal lors de la mitose 10 à 100 fois supérieur à celui des cellules normales ou des cellules ayant un système MMR déficient (61). Ce phénotype se traduit par des pertes ou des gains récurrents de chromosomes entiers ou de fragments de chromosomes, amenant à l'apparition de l'aneuploïdie (62). La perte d'un gène est appelée la perte d'hétérozygotie (LOH, loss of heterozygosity). Les régions les plus fréquemment perdues se situent au niveau des bras courts des chromosomes 1, 8, 17 et des bras longs des chromosomes 5, 18, 22 (63). Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeur ont été identifiés dans les régions délétées, comme *APC*, *TP53* et 2 médiateurs de la voie du *TGF-β* (*SMAD2*, *SMAD4*) (64).

La CIN s'observe dès les stades précoces de la carcinogénèse comme en témoignent les pertes chromosomiques que l'on observe dans la majorité des adénomes (65, 66). Les mécanismes à l'origine de la CIN ne sont pas clairement établis. Les proto-oncogènes codent pour des protéines impliquées dans la transduction du signal, agissant directement ou indirectement sur le cycle cellulaire. Par exemple, des mutations ont été retrouvées dans les proto-oncogènes impliqués dans la réparation des cassures de l'ADN double brin, dans les complexes qui contrôlent la ségrégation des chromosomes lors de la mitose, dans la séparation des chromosomes au niveau de leur centromère (67), dans la stabilité des télomères (68), dans la réplication des centrosomes (62). Leur activation à la suite d'altérations géniques entraîne une prolifération cellulaire continue en l'absence de signaux de croissance. De plus, la modification d'un seul des deux allèles est suffisante pour conduire à un gain de fonction.

b) L'hyperméthylation des îlots CpG

Les modifications épigénétiques sont un ensemble de phénomènes influençant l'expression d'un gène sans modification de sa séquence d'ADN. Elles sont transmissibles lors de la mitose. Les îlots CpG sont des dinucléotides CG localisés au niveau des promoteurs et des premiers exons des gènes (69). Près de 70 % des gènes possèdent un îlot CpG au niveau de leur promoteur ou de leur exon situé en 5' (70). Plus de 90 % des îlots CpG situés au niveau des promoteurs ne sont pas méthylés dans les cellules normales, excepté au niveau du chromosome X, inactivé, ou des gènes empreintes (71, 72). La méthylation de l'ADN ne s'effectue que sur des cytosines situées en 5' d'une guanine. L'hyperméthylation des îlots CpG dans les promoteurs s'observe dans les cancers, mais aussi dans le vieillissement physiologique. Cependant, les gènes cibles ne sont pas les mêmes entre les deux phénomènes (73). Il est bien établi que la méthylation d'un îlot CpG au niveau du promoteur s'associe à l'extinction transcriptionnelle du gène concerné. Dans certains cancers, on retrouve beaucoup d'îlots CpG méthylés de façon aberrante, notamment au niveau des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeur comme par exemple *hMLH1* (74). On parle de phénotype méthylateur ou CIMP (*CpG island methylator phenotype*). Un autre mécanisme épigénétique a également été impliqué dans la carcinogénèse, il s'agit de la méthylation des histones transformant la chromatine transcriptionnellement active en chromatine réprimée dans laquelle la transcription est inhibée.

Ce phénomène survient précocement dans la carcinogénèse, car on retrouve des modifications épigénétiques dans le génome des cellules pré-cancéreuses des foyers de cryptes aberrants et des adénomes festonnés ou des polypes hyperplasiques de grande taille (75, 73). On retrouve le phénotype CIMP+ dans environ 30 % des CCR et il est associé au phénotype MSI-H dans environ 50 à 60 % des cas (76, 77). Cependant, il présente des caractéristiques différentes des tumeurs MSI-H. D'après Van Rijnsoever et al, les patients ayant un CCR opéré de stade III CIMP + ont une survie à 5 ans significativement inférieure aux patients ayant un CCR CIMP -. Mais, les patients avec un CCR CIMP+ ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU ont un bénéfice de survie significatif (77).

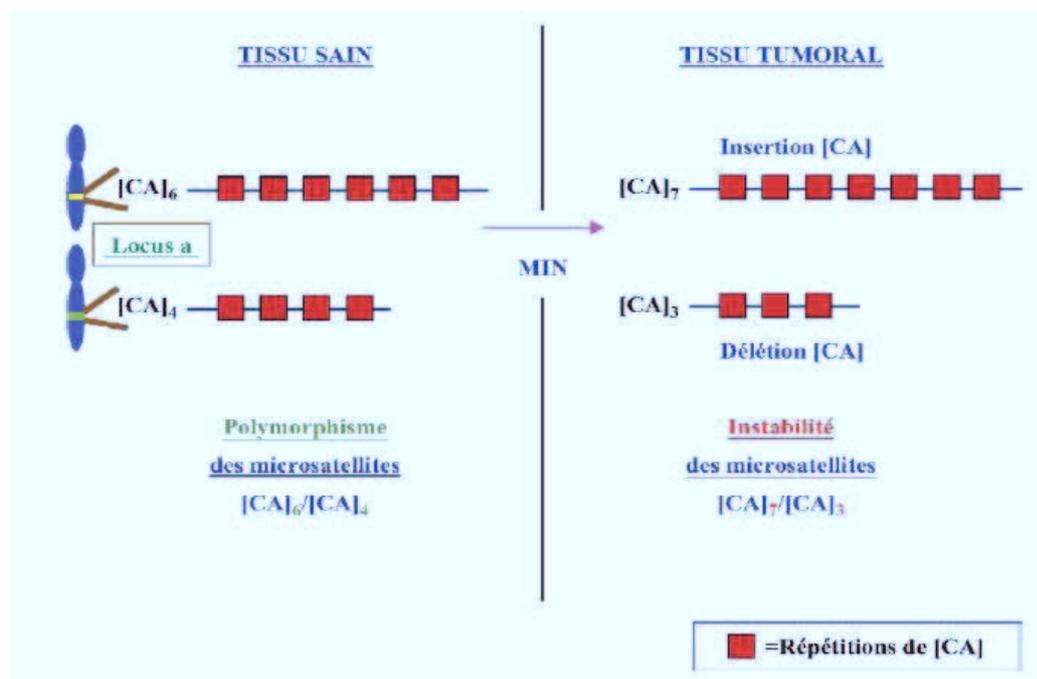
c) *L'instabilité des microsatellites*

Le génome humain est constitué de nombreuses séquences répétées. Leur localisation est variable dans le génome. Elles se trouvent le plus souvent dans les régions non codantes des gènes (intergéniques ou intragéniques) et sont appelées les microsatellites (par exemple, CA, dinucléotide ; GTC, trinucleotide ; TGCA, tétranucleotide). Le nombre de ces répétitions est variable d'un individu à l'autre, il s'agit du polymorphisme de répétition. L'instabilité des microsatellites se caractérise par la modification d'un grand nombre de séquences répétées dans le génome des cellules tumorales par rapport aux cellules normales d'un même individu. Cette instabilité est la conséquence acquise ou héréditaire de mutations ou de modifications épigénétiques sur un ou plusieurs gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN (système MMR) (78).

Le phénotype MSI-H ou RER + (*Replication errors*) est lié à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN. Physiologiquement, lors de la réplication des 2 brins d'ADN, des mésappariements se créent suite à des erreurs de réplication de l'ADN polymérase. Les gènes MMR (*mismatch repair genes*) codent pour des protéines nucléaires impliquées dans l'identification et la correction des erreurs de réplication, comme des insertions ou des délétions d'un ou de plusieurs nucléotides au niveau des microsatellites. Le système MMR a initialement été décrit chez les mutants *D'Escherichia coli*. Il fait intervenir plusieurs protéines qui agissent en cascades : MutS, MutL et MutH. Les différents homologues de MutS et de MutL agissent sous forme d'hétérodimères et les différents types de mésappariement sont préférentiellement reconnus par un hétérodimère donné. L'hétérodimère MutS reconnaît les erreurs de réplifications ; il comprend MutS α , formé par

les protéines hMSH2 et hMSH6, qui reconnaît les inversions et/ou les zones d'insertion/délétion de base isolé et MutS β , formé par hMSH2 et hMSH3, qui reconnaît les zones d'insertion/délétion de deux à huit nucléotides. MutS recrute MutL sur le site de l'erreur. L'hétérodimère MutL α , formé par hMLH1 et PMS2, forme un complexe ternaire avec un des complexes MutS et se lie sur le site de l'incompatibilité. Ce complexe recrute l'exonucléase 1 qui permet l'exclusion des nucléotides mésappariés, puis la resynthèse de l'ADN par l'ADN polymérase (Figure 10) (79).

Figure 10 : Schéma du principe de l'instabilité chromosomique d'après Lamoril et al (80).



Les microsatellites sont composés de séquences nucléotidiques courtes d'une à cinq paires de base, dont le nombre peut varier sur les chromosomes de chaque paire, par exemple un dinucléotide [CA] peut être répété quatre fois sur un allèle et six fois sur l'autre au niveau d'un même locus. On parle de polymorphisme des microsatellites (variable aussi d'un individu à un autre). Dans une tumeur, présentant par exemple une mutation sur un des gènes du système MMR, des erreurs de recopiage peuvent survenir au cours de la réplication de l'ADN pendant la mitose. Le nombre de séquences répétées change (insertion ou délétion) par rapport à l'ADN du tissu non tumoral. On parle alors d'instabilité des microsatellites (*microsatellite instability* ou MSI).

L'instabilité des microsatellites est retrouvée dans les cancers héréditaires du syndrome de Lynch, mais aussi dans environ 15 % des cancers sporadiques. Dans le syndrome de Lynch, elle est liée à une mutation germinale de l'un des gènes du système MMR, essentiellement *hMSH2* ou *hMLH1*, plus rarement *hMSH6*. Un individu porteur d'une mutation d'un seul allèle d'un gène MMR ne présente pas d'instabilité des microsatellites. Mais, très tôt dans la

carcinogénèse, la fonction du gène va être perdue par l'altération du second allèle sain liée à une perte d'hétérozygotie (LOH). Les erreurs de réplication ne seront alors plus réparées et vont se transmettre lors de la réplication suivante, entraînant l'émergence et la persistance d'allèles de taille différente. Certaines de ces anomalies vont concerner des séquences codantes de l'ADN et induire d'autres mutations délétères. Ces altérations ont été retrouvées dans plusieurs gènes suppresseurs de tumeur tels que *TGFβRII* (81), *PTEN* (82), dans des gènes codant pour des facteurs pro-apoptotiques tels que *BAX* (83) ou encore dans les gènes du système MMR eux-mêmes tels que *hMSH3*, *hMSH6* (84). Celles-ci vont poursuivre la cancérisation de la cellule vers des clones de plus en plus malins et agressifs, aboutissant aux cancers du spectre HNPCC. Récemment, une mutation du gène de *TACSTD1* (aussi appelé *epithelial cell adhesion molecule gene = EpCAM*) a été identifiée dans une famille ayant un syndrome de Lynch. Elle entraîne une fusion des transcrits de *hMSH2/TACSTD1* et une inactivation épigénétique de l'allèle correspondant de *hMSH2* (85). Dans les cancers sporadiques, la perte de fonction du système MMR est souvent liée à une hyperméthylation biallélique des îlots CpG du promoteur du gène *hMLH1*, provoquant son inactivation (86).

Les différentes voies de carcinogénèse sont donc complexes et ne sont pas exclusives les unes des autres. Cependant, l'individualisation moléculaire des CCR a une implication clinique importante puisqu'elle permet d'identifier des sous-groupes de tumeurs plus homogènes quant à leur voie de progression, leur pronostic et leur éventuelle sensibilité à la chimiothérapie.

D. LES FACTEURS PRONOSTIQUES

1. Classification histo-pronostique TNM

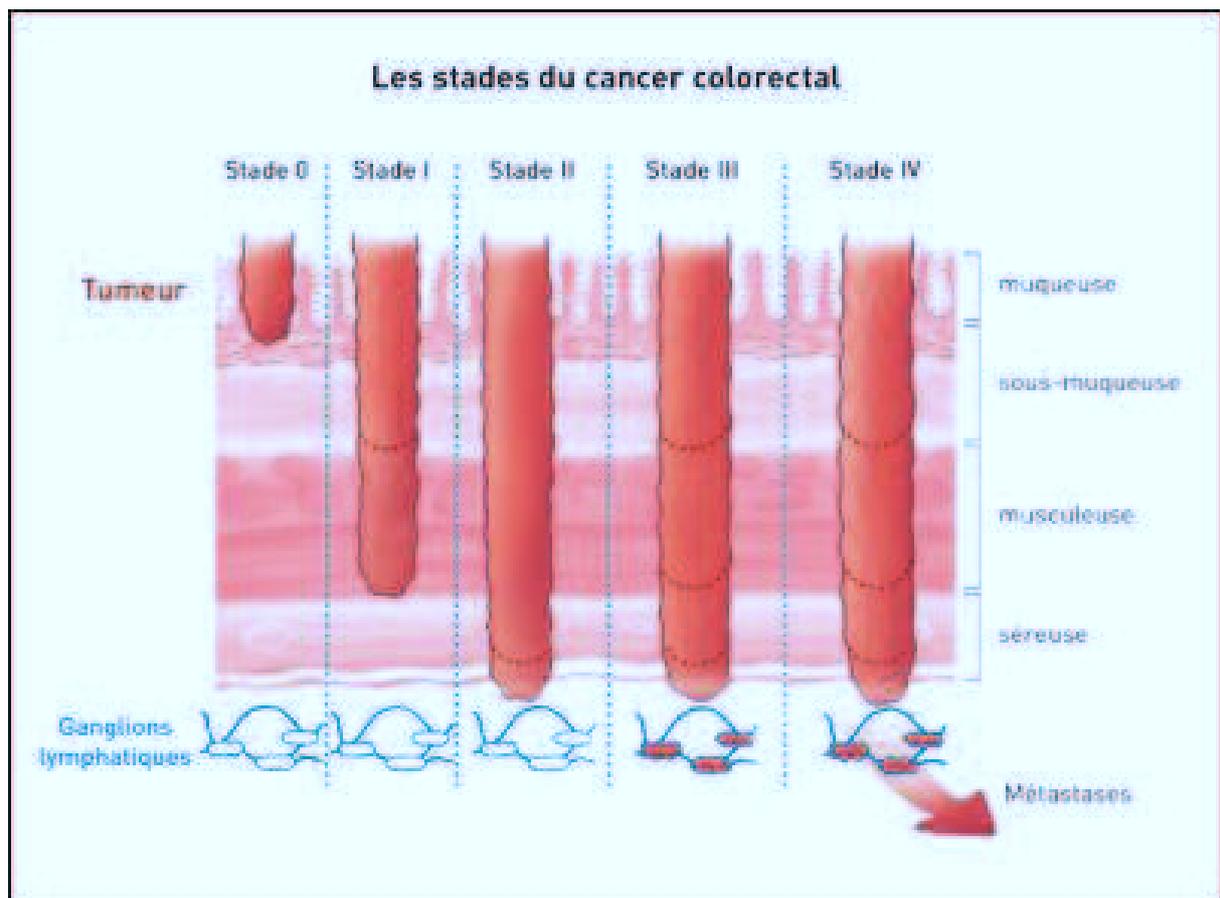
La classification TNM est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952, permettant de classer les cancers selon leur extension anatomique, dans un but pronostic. Actuellement, il est également utilisé pour poser l'indication de chimiothérapie adjuvante dans les CCR, dont le bénéfice est démontré chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire. Plusieurs révisions

ont été publiées par l'AJCC (*American Joint committee on cancer*) et l'UICC (*Union for International Cancer Control*), la dernière étant la septième édition en 2009 (87).

Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N pour *node*) et à distance pour les métastases (M). La lettre « T » symbolise la tumeur initiale. Elle est cotée de Tis pour un carcinome *in situ* (carcinome intra-épithéliale ou invasion de la *lamina propria*) à T4 pour les tumeurs les plus étendues et/ou celles envahissant les organes voisins (peau, vaisseaux, nerfs, os, etc.). La lettre « N », de N0 à N2b, dépend du nombre de ganglions envahis. La lettre « M » est cotée M0 en l'absence de métastases connues à M1b quand les métastases touchent plus d'un organe ou site, ou qu'il existe une carcinose péritonéale. Un ganglion métastatique à distance de la lésion primitive est également classé M1 (Annexe 2).

La combinaison des trois repères TNM permet d'établir un stade de I à IV plus synthétique. Les tumeurs de stade I sont des tumeurs strictement localisées à la paroi colique ne dépassant pas la musculature. Les tumeurs de stade II sont définies par la présence d'un envahissement transmural en l'absence de métastase ganglionnaire et/ou à distance. Celles de stade III sont caractérisées par la présence d'un envahissement ganglionnaire sans métastase à distance, quelque soit le stade T. Quant au stade IV, il signe la présence de métastase (Annexe 3).

Figure 11 : Les stades du cancer colorectal selon l'Institut national du cancer.



<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-colon/les-stades-du-cancer-colorectal>

Dans les deux dernières classifications TNM, l'importance du T et du N est mieux prise en compte et reflète plus précisément les différents profils évolutifs. Dans la sixième édition du TNM, le stade II avait été subdivisé en IIA (T3N0) et IIB (T4N0) et le stade III en IIIA (T1-2N1M0), IIIB (T3-4N1M0) et IIIC (N2M0, quelque soit le T). L'analyse des données de 109 953 patients atteints de CCR confirme que les patients ayant une tumeur T1-2N0 ont un meilleur taux de survie que les T3N0, ainsi que les T3N0 par rapport aux T4N0, les T1-2N2 par rapport aux T3-4N2. Les T4bN1 ont un taux de survie similaire au T4N2. Les patients avec une lésion T4a ont un meilleur taux de survie que les T4b, quelque soit le statut ganglionnaire. Le nombre de ganglions métastatiques affecte la survie quelque soit l'extension pariétale de la tumeur. La révision de cette classification a donc permis de reclasser les lésions T1-2N2 du stade IIIC au stade IIIB, les T4bN1 du IIIB au IIIC, de subdiviser les lésions T4/N1/N2 et de modifier la subdivision des stades II et III (88). Bien que complexe, la nouvelle classification UICC doit être adoptée notamment pour la recherche clinique. Les classifications de Dukes et

Astler-Coller, qui sont d'autres classifications développées pour le CCR, sources de confusion, doivent être abandonnées (89).

Tableau 3 : Survie à 5 ans des cancers colorectaux d'après Gunderson *et al* (88)

Catégories TNM	Stade TNM 6 ^{ème} édition	Stade TNM 7 ^{ème} édition	Survie à 5 ans (%)
T1N0	I	I	97,4
T2N0	I	I	96,8
T3N0	IIA	IIA	87,5
T4aN0	IIB	IIB	79,6
T4bN0	IIB	IIC	58,4
T1-2N1a	IIIA	IIIA	90,7
T1-2N1b	IIIA	IIIA	83,0
T1-2N2a	IIC	IIB	79,0
T1-2N2b	IIC	IIB	62,4
T3N1a	IIIB	IIIB	74,2
T3N1b	IIIB	IIIB	65,3
T4aN1a	IIIB	IIIB	67,6
T4aN1b	IIIB	IIIB	54,0
T4bN1a	IIIB	IIC	38,5
T4bN1b	IIIB	IIC	31,2
T3N2a	IIC	IIB	53,4
T3N2b	IIC	IIC	37,3
T4aN2a	IIC	IIC	40,9
T4aN2b	IIC	IIC	21,8
T4bN2a	IIC	IIC	23,3
T4bN2b	IIC	IIC	15,7

Les caractères en gras sont les modifications apportées par rapport à la 6^{ème} édition.

2. Facteurs pronostiques clinico-biologiques dans le cancer colorectal

a) L'envahissement ganglionnaire

Le nombre de ganglions positifs a une valeur pronostique qui est intégré dans la classification TNM. Dans l'étude de Burton et al, la survie globale à 3 ans était très différente en fonction de l'importance de l'envahissement ganglionnaire ; quand la tumeur était classée N0, la survie était de 75,93% (IC à 95% : 63,69%-84,53%), quand la tumeur était N1, 57,62% (IC à 95% : 36,26%-73,78%) et quand elle était N2, 35,26% (IC à 95% : 20,89%-49,96%) (90). Chez les patients ayant une tumeur de stade III, le nombre de ganglions positifs divisé par le nombre total de ganglions prélevés (*lymph node ratio*, LNR) donne également une appréciation du pronostic. Dans l'étude de Ogino et al, les stades III étaient répartis en trois groupes en fonction du LNR (< 0,2 ; 0,2 à 0,39 ; > 0,40). Plus le LNR était petit, meilleure était la survie, avec une différence significative entre les groupes (91). De même d'après Ogino et al, dans les stades III, un nombre de ganglions négatifs de 0 à 3 était significativement associé à une diminution de la survie globale quelque soit le stade de la maladie (91).

b) Le nombre de ganglions examinés

Actuellement, l'examen de 12 ganglions sur la pièce opératoire est recommandé par le Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) (89). En effet, comme nous le suggère la méta-analyse de Chang et al, portant sur 17 études dans 9 pays différents, le pronostic semble être amélioré significativement avec l'augmentation du nombre de ganglions analysés qu'ils soient envahis ou non ; par exemple, dans l'étude de Le Voyer et al, dans les stades II, on observait une augmentation de la survie globale de 14% quand au moins 20 ganglions étaient analysés par rapport à une analyse ne comportant que 10 ganglions ou moins (tableau 4) (92). De plus, en analyse multivariée, le nombre de ganglions analysés était une variable statistiquement indépendante comparée à l'âge, à l'envahissement pariétal, à la différenciation histologique, au type histologique de la tumeur et au traitement adjuvant (92). Cependant, ces recommandations ne sont pas toujours appliquées. D'après l'étude de population réalisée par Baxter et al, reprenant les données du *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) sur 116 995 patients opérés d'un CCR et n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant, la médiane de ganglions analysés

était de 9 et seulement 37% des patients ont bénéficié de l'évaluation d'un nombre satisfaisant de ganglions (93).

On peut supposer que d'une part, la présence d'un grand nombre de ganglions dans la pièce opératoire est un marqueur de la qualité de l'exérèse et d'autre part, l'analyse de tous les ganglions prélevés permettrait de mieux caractériser le stade de la maladie car la probabilité de mettre en évidence un ganglion positif augmente.

Tableau 4 : Survie globale à 5 ans, survie liée à la maladie, survie sans récurrence en fonction du nombre de ganglions analysés dans *the Intergroup 0089 trial* (Levoyer et al) (92).

Stage	No. of lymph nodes	Overall survival, %	P^\dagger	Cause-specific survival, %	P^\dagger	Disease-free survival, %	P^\dagger
II	<11	73	<.001	80	.015	72	.11
	11–20	80		85		79	
	>20	87		92		83	
IIIA–IIIB	<11	67	<.001	74	.002	65	<.001
	11–40	74		78		70	
	>40	90		93		93	
IIIC	1–35	51	.002	55	.018	48	.014
	>35	71		71		69	

† : *Log-rank test*

c) *L'envahissement pariétal*

Un facteur pronostique important est l'envahissement pariétal, représenté dans la classification TNM par le T. Selon les données de la littérature, les tumeurs T4 représentent 5 à 22% des CCR (94). Plusieurs études ont montré que le stade T4 était un facteur indépendant de mauvais pronostic. Par exemple, dans l'étude de Quah et al, le risque de décès lié à la maladie à 5 ans pour les T4N0M0 était de 2,7 (IC à 95% : 1,1 à 6,2) sur 448 patients opérés (95). Dans l'étude de Burton et al, sur 401 patients, les stades T4 avaient une survie à 3 ans significativement diminuée par rapport aux T3, 36,29% *versus* 70,23% respectivement (90). Pour ces lésions, où il existe parfois un envahissement des organes

adjacents, la résection en bloc est recommandée car elle permet une résection R0 même s'il s'agit d'une chirurgie ayant une mortalité et une morbidité non négligeable (94, 96).

d) Les marges de résection

L'exérèse complète de la tumeur a depuis longtemps été identifiée comme un facteur pronostique majeur. La classification R est une classification auxiliaire dans le système TNM, elle évalue la présence ou l'absence de tumeur résiduelle après l'exérèse. S'il existe une tumeur résiduelle, elle décrit sa forme microscopique ou macroscopique. Elle s'applique au site initial de la tumeur, aux ganglions et aux métastases traitées (97).

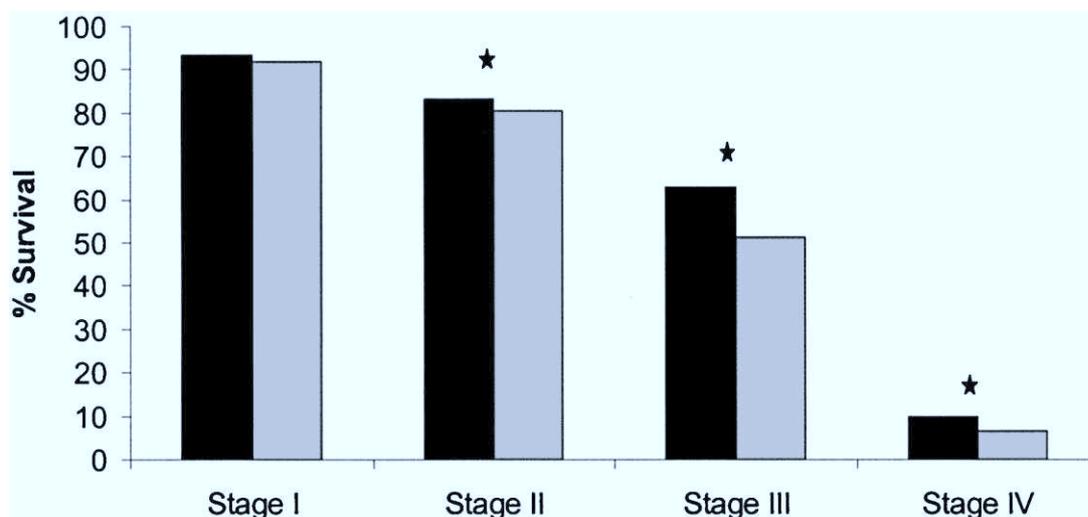
- Rx : les marges de résection ne sont pas analysables
- R0 : pas de tumeur résiduelle
- R1 : tumeur résiduelle microscopique
- R2 : tumeur résiduelle macroscopique

Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant (98). Dans l'étude de Poeschl et al, les marges de résection R1 ou non analysables sont un facteur prédictif de la récurrence locale (HR = 7,62 ; IC à 95% : 1,97-15,99) (99).

e) Le grade histologique

Le grade de différenciation tumorale a lui aussi une valeur pronostique. Dans l'étude de O'Connell et al, portant sur 104 780 patients atteints de cancer du colon aux États-Unis, 67,8% avait une tumeur bien différenciée et 19,4% une tumeur peu différenciée. Le grade tumoral est significativement associé avec la survie dans les stades II, III, et IV, mais pas dans le stade I (Figure 12) (100). D'après Burton et al, la survie à 5 ans est significativement diminuée pour les tumeurs peu différenciées, 29% contre 59% pour les tumeurs bien ou moyennement différenciées (90).

Figure 12 : Survie à 5 ans selon la classification TNM et le grade histologique (O'Connell et al, (100)).



Les colonnes noires représentent les tumeurs bien différenciées et les colonnes grises les peu différenciées. Les étoiles noires représentent un $p < 0,001$ selon le *log-rank test*.

f) Les différents sous types histologiques

Dans le CCR, le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome, mais on retrouve également des adénocarcinomes mucineux et des carcinomes à cellules en bague à chaton. Plusieurs études suggèrent que les carcinomes à cellules en bague à chaton sont rares, mais de moins bon pronostic. Pour les adénocarcinomes mucineux ou non, les taux de survie ne sont pas significativement différents (101). Parmi les CCR de l'étude d'O'Connell et al, 87,4% étaient des adénocarcinomes, 11,6% des adénocarcinomes mucineux et 1% des carcinomes à cellules en bague à chaton. Les patients avec un carcinome à cellules en bague à chaton avaient un taux de survie à 5 ans significativement plus faible, 36% contre 65,9% pour les adénocarcinomes et 61,8% pour les adénocarcinomes mucineux (100).

g) Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'ACE est un des marqueurs usuels dans le CCR. Il s'agit d'une molécule d'adhésion, membre de la super famille des immunoglobulines. Un rôle actif dans la différenciation cellulaire et la carcinogénèse lui est désormais reconnu (102). Il est surexprimé dans environ 90 % des CCR (103). Le dosage de l'ACE a sa place dans l'évaluation initiale du pronostic. Plusieurs études rétrospectives ont montré qu'une concentration sérique pré-opératoire de l'ACE supérieure

à 5 ng/ml était de mauvais pronostic et était corrélée à une diminution de la survie globale après résection chirurgicale (103). Par exemple, l'étude de Huh et al, menée 474 patients, retrouvait un taux de survie globale et de survie sans récurrence significativement moins élevé chez les patients ayant un taux d'ACE initialement élevé, 69,9% et 70,6% respectivement *versus* 81,7% et 82,4% (104). De plus, dans cette étude, l'ACE était un facteur pronostique indépendant (104). Le pourcentage de récurrences des CCR est augmenté et elles surviennent dans un délai plus court en cas d'ACE initialement élevé.

Actuellement, l'augmentation initiale de l'ACE n'est pas un critère validé justifiant une chimiothérapie adjuvante. Mais, si sa valeur est élevée lors du bilan initial de CCR, avec une imagerie ne mettant pas en évidence de lésion à distance, le clinicien va pousser les investigations à la recherche de métastases par la réalisation d'une tomographie d'émission de positons au F-18-deoxyglucose (TEP-FDG). La découverte de métastases synchrones va permettre une réévaluation du stade TNM et la modification du projet thérapeutique. En revanche, l'ACE manque de spécificité et de sensibilité pour dépister les CCR (105).

h) Les embolies tumorales lymphatiques et/ou vasculaires et les engainements périnerveux

La présence d'embolies tumorales dans les structures lymphatiques, vasculaires et les engainements périnerveux est considérée comme la première étape d'un processus de dissémination métastatique. Elle est désignée sous le terme de *venous emboli and lymphatic and perineural invasion* (VELIPI). L'étude de Pagès et al, sur 959 patients opérés, montrait un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 32,4% pour les patients VELIPI négatif *versus* 12,1% pour ceux qui étaient VELIPI positif, la survie globale suivait la même tendance (106). De plus, la présence de plus d'un facteur VELIPI était de moins bon pronostic que la présence d'un seul (106).

Dans de nombreuses études, la présence d'embolies vasculaires (ou invasion vasculaire) est associée à une augmentation des récurrences de la maladie (107, 108) et à une diminution de la survie globale (109). Son incidence est directement liée au stade TNM de la maladie et inversement au stade de différenciation tumorale (110). Mais ces études ne sont pas toutes concordantes, certaines d'entre elles ne retrouvent pas cet élément comme un facteur pronostique indépendant (90, 111).

Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que les emboles lymphatiques (ou invasion lymphatique) seraient un facteur indépendant de mauvais pronostic (112, 113). Mais comme pour les emboles vasculaires, quelques-unes tendent à prouver le contraire (114).

En ce qui concerne les engainements périnerveux, dans l'étude de Liebig et al, ils semblaient être sous diagnostiqués puisque sur 269 patients, ils étaient identifiés dans moins de 0,5% des comptes-rendus anatomopathologiques initiaux contre 22% après une relecture des lames. Chez les patients avec une tumeur où il existait des engainements périnerveux, la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans étaient significativement diminuées par rapport aux tumeurs sans engainement périnerveux, 16% versus 65% et 25% versus 72% respectivement. Les engainements périnerveux étaient identifiés comme un facteur de mauvais pronostic indépendant en analyse multivariée (115). Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Poeschl et al, et celle-ci montrait également que les engainements périnerveux étaient un facteur prédictif de récurrence locale ou à distance dans les CCR (99).

De nombreuses études ont donc été menées pour étudier les facteurs VELIPI. Malgré les discordances observées dans la littérature, en France, ils font parties des données indispensables devant figurer sur le compte rendu d'anatomopathologie (Annexe 1) (53). Ils sont utilisés dans certaines situations cliniques pour aider à la décision thérapeutique de traitement adjuvant (89).

i) Le caractère initialement obstructif ou perforée de la tumeur

Selon le TNCD (89), la présence d'une occlusion révélatrice ou d'une perforation classe d'emblée la tumeur en risque très élevé de récurrence. D'après Burton et al, la survie à 3 ans des patients opérés en urgence est de 48,21% (IC à 95% : 25,22-67,94%) contre 78,72% (IC à 95% : 71,55-84,28%) chez les patients ayant eu une chirurgie programmée (90). Dans une étude plus récente sur 1426 patients opérés de CCR, en analyse univariée, une lésion occlusive ou perforée avait un impact statistiquement significatif sur la survie sans récurrence (116). En analyse multivariée, les patients ayant une lésion à la fois occlusive et perforée avaient une survie sans récurrence significativement moins bonne (HR=2,5) quelque soit le stade de la tumeur, le grade histologique et la présence d'emboles vasculaires (116). Dans

l'étude de Haller et al, chez des patients stade II et III, le caractère occlusif de la tumeur était de mauvais pronostic sur la survie sans progression (HR = 1.25 ; IC à 95% : 1,11-1,40 ; p = 0,0002) et sur la survie globale (HR = 1,27 ; IC à 95% : 1,12-1,43 ; p = 0,0001) (117). Dans certaines études, la valeur pronostique de l'occlusion n'est pas retrouvée (118). Dans l'étude de Cheynel et al, les patients opérés en urgence pour une perforation sur un CCR ont également un moins bon pronostic que les patients ayant eu une chirurgie programmée. De plus, il existe un risque accru de développer une récurrence locale ou une carcinose péritonéale (119). Par ailleurs, chez ces patients, la mortalité et la morbidité post-opératoires sont plus importantes (120).

j) Les facteurs pronostiques récemment identifiés

(1) La perte allélique du chromosome 18

Le bras long du chromosome 18 contient plusieurs gènes potentiellement impliqués dans la cancérogénèse colorectale et la progression tumorale. Parmi ceux-ci se trouve notamment le gène suppresseur de tumeur *DCC*, qui code pour un récepteur neutrin-1 qui joue un rôle important dans l'adhésion cellulaire et l'apoptose. Il semble que la perte allélique du chromosome 18q par la tumeur soit associée à un mauvais pronostic. Une méta-analyse, regroupant 2189 patients de 17 études différentes, montrait une diminution significative de la survie globale (HR = 2, IC à 95% : 1,49-2,69) (121). Cependant dans une étude plus récente sur 255 patients, aucune différence de survie n'était retrouvée entre les patients ayant une tumeur avec ou sans délétion de 18q (122).

(2) L'immunité anti-tumorale

Les antigènes tumoraux, associés aux molécules du CMH de classe 1, peuvent être reconnus par des lymphocytes T cytotoxiques (*tumor infiltrating lymphocytes*, TIL) permettant ainsi une limitation de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique. Une réponse anti-tumorale de type NK (*natural killer*) semble également intervenir. Les cellules du système immunitaire, présentes dans le stroma des CCR, jouent un rôle potentiellement important dans le pronostic des patients, puisque leur présence en grand nombre paraît corrélée à une meilleure survie. L'équipe de Pagès et al, a montré que la présence d'un grand nombre de TIL mémoires CD45RO était corrélée à une survie accrue (106). Il semblerait même que l'infiltration lymphocytaire soit un meilleur facteur pronostic que la classification TNM.

E. TRAITEMENTS

1. Critères d'opérabilité et de résécabilité

L'opérabilité du patient est à apprécier par rapport à ses antécédents et à l'avis de l'anesthésiste et du chirurgien.

L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résécabilité, le but étant d'obtenir une résection R0, et si possible en « bloc », du cancer et des organes et structures envahies (96)(123) (124). Si la tumeur est M0, selon la classification TNM, une résection première des tumeurs coliques et du haut rectum sera tenté sauf si il existe un envahissement des structures adjacentes ne permettant pas une exérèse de la tumeur en « bloc ». Pour les tumeurs du bas et moyen rectum localement avancé (T3 et/ou N+), elle sera réalisée après radio-chimiothérapie néoadjuvante selon les recommandations françaises actuelles (89).

Si la tumeur est M1, non résécable, il n'existe pas d'indication à un traitement chirurgical initial, excepté en cas d'hémorragie, de perforation ou d'occlusion. Une chimiothérapie première sera alors discutée (89).

Si la tumeur est M1 et résécable, l'exérèse des lésions se fera en 1 ou 2 temps opératoires, en fonction des symptômes et des localisations des lésions. Une chimiothérapie péri-opératoire de type Folfox 4 (protocole de chimiothérapie comprenant de l'Oxaliplatine, de l'Acide folinique et du 5-Fluoro-uracile) pourra être discutée (89).

2. Critères de qualité du traitement chirurgical des cancers du colon

La chirurgie carcinologique du CCR suit plusieurs règles élémentaires afin d'être curative. Car la qualité de l'exérèse chirurgicale est un des facteurs pronostiques essentiels comme nous l'avons évoquée précédemment.

Selon les recommandations du TNCD (89):

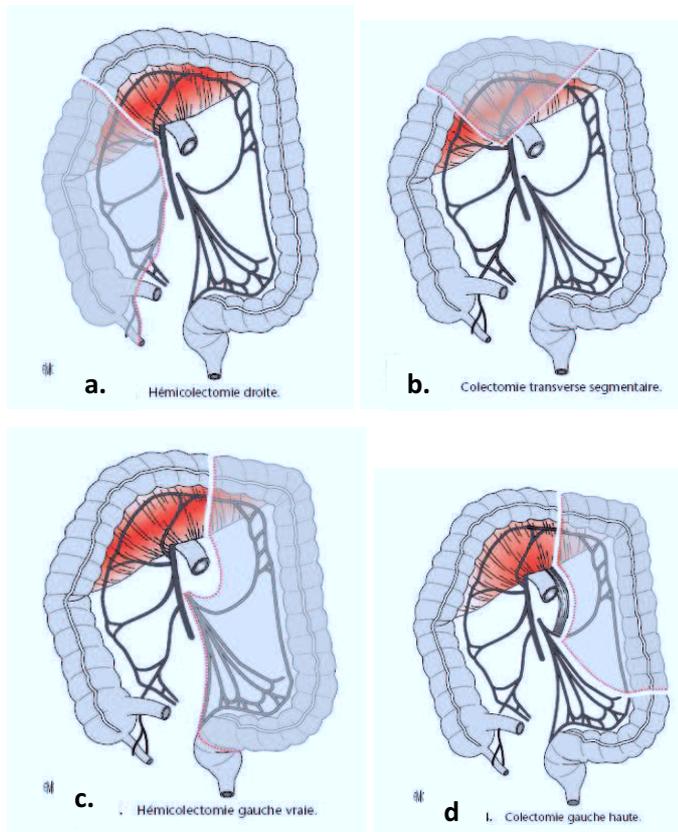
- Les marges de résection distales et proximales doivent être supérieures à 5 cm (sur pièce fraîche)
- Les marges circonférentielles doivent être saines et l'exérèse du mésocolon attenant doit se faire en bloc
- Le curage ganglionnaire doit emporter un minimum de 12 ganglions

- La résection par cœlioscopie est recommandée (125).
- En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, le chirurgien devra réaliser une échographie per-opératoire
- La ligature à l'origine des vaisseaux est également recommandée. Elle permet de limiter la dissémination intra-vasculaire des cellules tumorales et d'emporter les ganglions à l'origine de l'artère.

Il existe plusieurs types de résection en fonction de la localisation de la tumeur initiale :

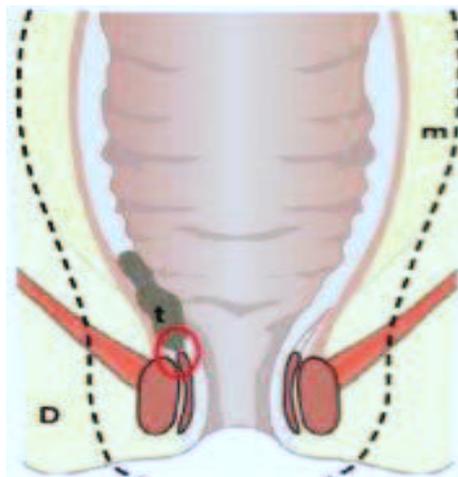
- Tumeur du colon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse
- Tumeur du sigmoïde ou du colon gauche : colectomie segmentaire ou hémicolectomie gauche et anastomose colorectale. Pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne, il faut enlever 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur.
- Tumeur du moyen et du bas rectum : proctectomie ou amputation abdomino-périnéale ou résection inter-sphinctérienne, en fonction de la localisation de la lésion par rapport à la marge anale.
- Dans certains cas, une colectomie totale est indiquée, voir une coloproctectomie totale, par exemple pour les patients atteints de PAF ou quand il existe plusieurs tumeurs synchrones distantes l'une de l'autre.

Figure 13 : Différents types de résection colique en fonction de la localisation du cancer colique



a. Hémicolectomie droite ; b. Colectomie transverse segmentaire ; c. Hémicolectomie gauche vraie ; d. Colectomie gauche haute

Figure 14 : Tumeur du bas rectum touchant le sphincter



Indication à une exérèse totale du mésorectum. Tracé de l'amputation abdomino-périnéale en pointillé.

3. Traitement endoscopique

Le traitement endoscopique peut être suffisant dans les cas de cancers *in situ* ou intra-muqueux superficiel (< 1 000µm, si la lésion est sessile et 1/3 supérieur du pied si la lésion est pédiculée) et si la pièce de polypectomie présente l'ensemble des critères de sécurité :

- Limites de résection saines
- Absence d'embolie vasculaire ou lymphatique
- Absence de carcinome indifférencié
- Marge de résection > 1 mm

4. Schéma thérapeutique en fonction du stade TNM

a) *Stade I = T1-T2 N0*

Le traitement repose sur la chirurgie seule, puis la surveillance.

b) *Stade II = T3-T4 N0*

Le traitement repose sur la chirurgie. Actuellement, il est recommandé de ne pas réaliser de chimiothérapie adjuvante après une chirurgie curative (89).

En effet, les tumeurs de stade II sont globalement associées à un pronostic favorable, sans bénéfice démontré de la chimiothérapie complémentaire. Cependant, il existe une grande hétérogénéité en termes de pronostic au sein de ce groupe. Différentes méta-analyses montrent des résultats contradictoires quant au bénéfice apporté par une chimiothérapie adjuvante.

Par exemple, l'analyse de quatre études distinctes par *the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSAPBP) montrait une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression similaires dans les groupes DUKES B et C après une chimiothérapie adjuvante *versus* une chirurgie seule (126). De plus, dans l'essai QUASAR II (*QUick And Simple And Reliable* = groupe de collaborateur britannique), une chimiothérapie adjuvante par 5-FU (5-Fluoro-uracile) + Acide folinique (5-FU + acide folinique = LV5-FU2) +/- Lévamisolé était comparée à un bras sans chimiothérapie adjuvante chez des patients ayant majoritairement un CCR de stade II (91%). Dans le sous groupe des stades II, le risque relatif de récurrence à 2 ans était diminué de 29% (HR = 0,71 ; IC à 95% : 0,54-0,92 ; p = 0,01) mais avec une tendance non significative à l'amélioration de la survie globale (HR = 0,83 ; IC à 95% : 0,65-1,07) (127).

En revanche, la méta-analyse de Erlichman et al, regroupant cinq études de patients ayant des tumeurs de stade DUKES B, ne retrouvait pas de bénéfice statistiquement significatif à l'administration d'une chimiothérapie adjuvante par rapport aux patients ayant eu une chirurgie seule (128, 129).

Un sous groupe de patients du stade II a été identifié comme ayant des facteurs de mauvais pronostic et un risque de rechute approximativement similaire aux stades III. Dans l'étude de Quah et al, citée précédemment, trois facteurs pronostiques affectaient significativement la survie : le T4 (HR = 2,7, IC à 95% : 1,1-6,2 ; p = 0,02), l'ACE > 5 ng/ml en pré-opératoire (HR = 2,1, IC à 95 % : 1,1-4,1 ; p = 0,02) et la présence d'emboles vasculaires, lymphatiques ou d'engainement périnerveux (HR = 2,1 ; IC à 95% : 1-4,4 ; p = 0,04). Les patients ayant 2 ou 3 de ces facteurs de mauvais pronostic avaient un taux de survie à 5 ans de 57% contre 95% quand ces facteurs étaient absents (95). Plusieurs autres facteurs de mauvais pronostic ont également été identifiés comme la perforation ou l'occlusion intestinale pré-opératoire, une tumeur peu différenciée, l'analyse de moins de 12 ganglions sur la pièce opératoire. L'étude MOSAIC a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 (oxaliplatine + LV5-FU2) au LV5-FU2. Dans le sous-groupe des patients de stade II, il n'a pas été montré de bénéfice de survie à 6 mois dans le bras FOLFOX4 (86,9 vs 86,8%, RR = 1 ; IC à 95% : 0,70-1,41). Dans le sous-groupe de patients ayant des facteurs de mauvais pronostic, le traitement par FOLFOX4 permettait une amélioration statistiquement non significative de la survie sans récurrence à 5 ans (RR = 0,72 ; IC à 95% : 0,50-1,02) et de la survie globale à 6 ans (RR = 0,81 ; IC à 95% : 0,52-1,26) (130).

De plus, chez les patients de plus de 65 ans, opérés d'un cancer du colon de stade II et ayant des facteurs de mauvais pronostic, O'Connor et al suggèrent que le traitement adjuvant n'améliore pas la survie (131).

Par ailleurs, il existe également des facteurs de bon pronostic comme le statut MSI-H par rapport au statut MSS (*microsatellite stable*). En effet, on observe chez ces patients une augmentation significative de la survie quelque soit le stade de la tumeur et une diminution de la probabilité de récurrences (132). De plus, plusieurs études suggèrent que la chimiothérapie adjuvante par 5-FU serait moins efficace sur ces tumeurs (133, 134).

Donc, chez les patients ayant une tumeur de stade II, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. Cependant, chez les patients à haut risque de récurrence, elle peut être proposée aux patients n'ayant pas de comorbidités, en bon état général, avec une tumeur MSS. Dans ces cas, il faut étudier la balance bénéfice-risque. Les schémas thérapeutiques utilisés doivent alors avoir peu de risque de toxicité. En cas d'instabilité des microsatellites, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée.

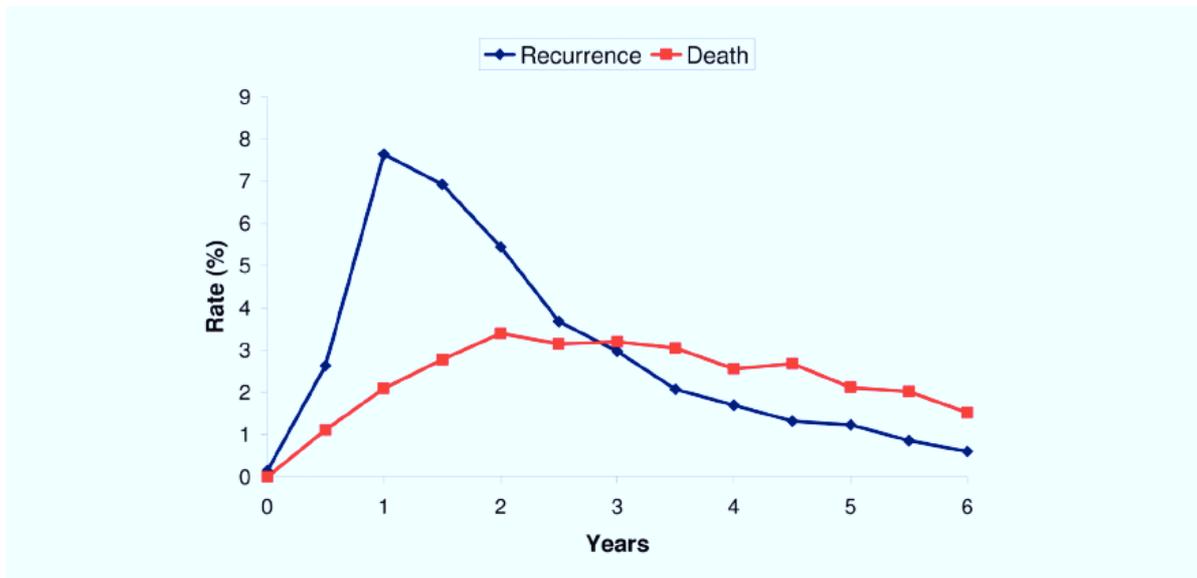
c) Stade III = tous pT-N1 ou N2

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante basée sur le 5-FU pour la diminution des rechutes et l'augmentation de la survie est bien établi pour les stades III. La première étude à grande échelle, réalisée par Moertel et al, montrait une réduction significative de 33% du risque de décès avec une combinaison de 5-FU et Lévamisolé chez les stades III (135). Par la suite, le 5-FU associé à la leucovorine devient le standard de soin pour ces patients (136, 137). Actuellement, on sait que le protocole FOLFOX4 pendant 6 mois, améliore de façon significative la survie globale avec une probabilité de survie à 6 ans de 72,9% dans le bras FOLFOX4 et 68,7% dans le bras LV5-FU2 (HR = 0,80 ; IC à 95% : 0,65-0,97 ; p = 0,023), soit 20% de réduction de risque de décès en faveur du FOLFOX4. Ce protocole améliore également la survie sans progression de 66,4% contre 58,9% pour le bras LV5-FU2 (HR = 0,78 ; IC à 95% : 0,65-0,93 ; p = 0,005) (130). L'étude C07 du NSAPBP a confirmé ces données avec une amélioration de la survie sans maladie à 3 ans de 6,2% en associant l'oxaliplatine au LV5-FU2 (138).

Récemment, la supériorité du XELOX sur l'association de LV5-FU2 a été montrée dans l'étude de Haller et al sur la survie sans récurrence (HR = 0,80 ; IC à 95% : 0,69-0,93 ; p = 0,0045) (139).

Plusieurs études de phase III ont évalué les thérapies ciblées comme le bevacizumab et le cétuximab en association avec la chimiothérapie, mais se sont avérées négatives (140, 141, 142). De même, la combinaison 5FU et Irinotécan n'a pas montré une efficacité supérieure au LV5-FU2 (143, 144).

Figure 15 : Taux de récurrence et de décès en fonction du temps, d'après Sargent et al (145)



Risque de récurrence pour chaque interval de suivi de 6 mois parmi les patients sans récurrence au début de chaque période de 6 mois, par rapport au temps en année. La courbe bleu représente les taux de récurrences. La courbe en rouge représente les taux de décès.

Rate = taux ; % = pourcentage ; years = années ; recurrence = récurrence ; death = décès

Dans l'étude de Sargent et al qui regroupe 6 essais randomisés (12 676 patients de MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 et C89803), 74% de stade III et 26% de stade II, 83% des récurrences surviennent dans les 3 ans (Figure 15) (145).

De plus, la chimiothérapie doit débuter dans les 6 semaines suivant la chirurgie, passé ce délai la survie globale diminue de façon significative (146).

Chez les patients de plus de 70 ans sélectionnés, de stade III, la chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU améliorerait significativement la survie sans récurrence et la survie globale, sans augmenter la toxicité de façon significative (147). Néanmoins, l'administration d'oxaliplatine chez ces patients reste encore controversée. Il n'existe pas de données bien documentées au-delà de 80 ans. Dans tous les cas, l'évaluation de l'état général, des comorbidités et de l'espérance de vie présumée est à prendre en compte, couplée si possible à une consultation d'oncogériatrie.

F. PARTICULARITÉ DES TUMEURS AVEC INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE

Les CCR de phénotype MSI-H présentent des caractéristiques anatomo-pathologiques particulières. On sait également que ces tumeurs ont un meilleur taux de survie et une moins bonne réponse à la chimiothérapie à base de 5-FU. Actuellement, la recherche du statut MSI-H permet d'identifier les patients ayant une suspicion de syndrome de Lynch, ou d'opter pour une absence de chimiothérapie adjuvante chez les patients ayant une tumeur de stade II avec des facteurs de mauvais pronostic.

1. Particularité clinique et anatomopathologique

La plupart des études portant sur les tumeurs ayant un phénotype MSI-H montrent que ces tumeurs affectent un plus grand pourcentage de femmes, qu'elles se situent le plus souvent en amont de l'angle colique gauche et qu'il existe une plus grande incidence de tumeurs synchrones et métachrones (148).

L'observation des tumeurs MSI-H a permis de mettre en évidence des caractéristiques anatomo-pathologiques particulières. Celles-ci seraient plus fréquemment développées à partir d'adénome festonné (149). Ce sont souvent des tumeurs polypoïdes, avec une architecture cribriforme (solide), indifférenciée. On retrouve plus fréquemment des adénocarcinomes mucineux ou des carcinomes à cellules en bague à chaton par rapport aux tumeurs MSS (148, 149). Au sein de ces tumeurs, il existe souvent une nécrose extensive, une infiltration importante par des lymphocytes (TIL), avec au moins 5 lymphocytes intra-épithéliaux par champs au grossissement 40 (150), une réaction « crohn-like » marquée par la présence d'au moins quatre nodules lymphoïdes visibles à faible grossissement, généralement au niveau de la sous-séreuse ou de la graisse du méso (148) et un front d'invasion expansif.

D'après Young et al, on retrouve plus fréquemment une sécrétion de mucine, une faible différenciation, une tumeur hétérogène et la présence d'adénome synchrones dans le CCR sporadique que dans le CCR héréditaire (149). Mais l'âge, l'histoire familiale, le profil moléculaire reste de meilleurs éléments pour différencier ces deux types de tumeurs (151).

2. Détermination du statut MSI

a) Intérêt diagnostique

La détermination du statut MSI a pour intérêt de pallier au manque de sensibilité et de spécificité des critères d'Amsterdam et de Bethesda pour la détection du syndrome de Lynch. Initialement, les critères de Bethesda révisés étaient utilisés pour sélectionner les patients pour lesquels on proposait une recherche du phénotype MSI tumoral, avant d'effectuer l'analyse des gènes MMR, augmentant ainsi la sensibilité du dépistage. Actuellement, un phénotypage MSI doit être systématique sur les tumeurs colorectales diagnostiquées avant 60 ans, indépendamment de leurs caractéristiques histologiques et de leurs antécédents familiaux (152). On recherche également le statut MSI pour les patients ayant une tumeur de stade II associée à des facteurs prédictifs de récurrence permettant ainsi de leur éviter une chimiothérapie qui pourrait être plus délétère que bénéfique.

b) Méthodes de recherche de l'instabilité des microsatellites

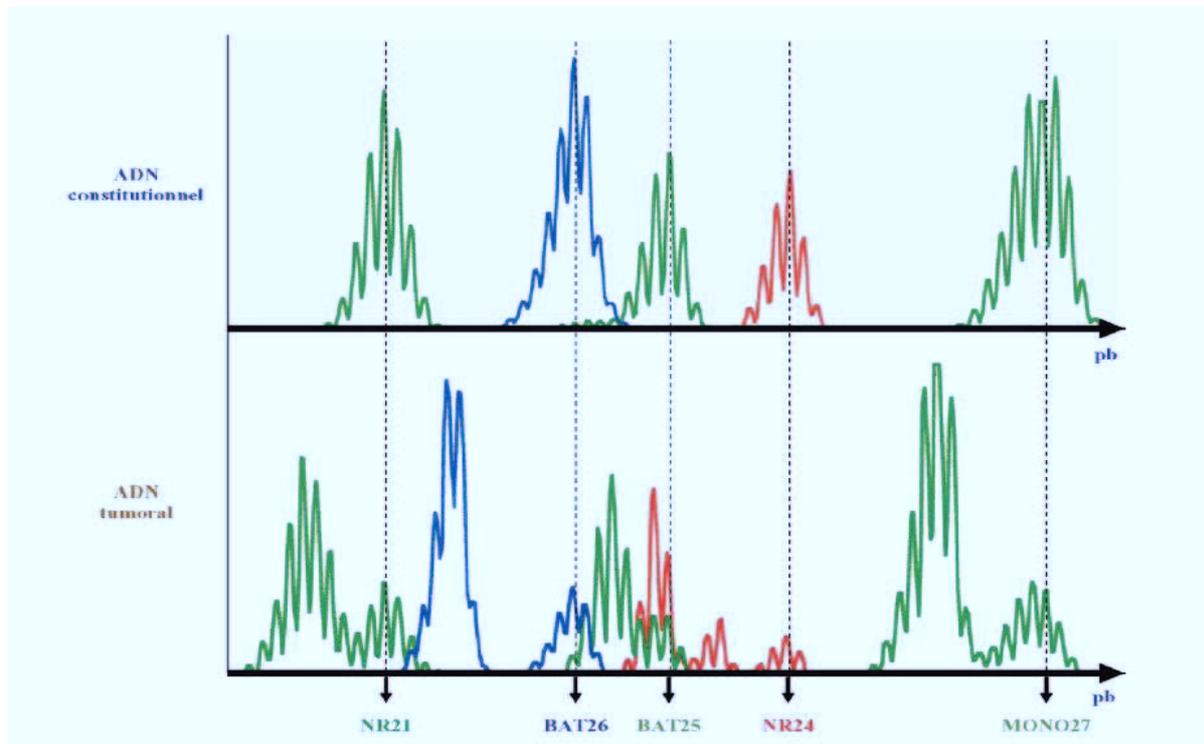
(1) Biologie moléculaire

La recherche du phénotype d'instabilité des microsatellites a été standardisée au cours d'une conférence internationale en 1998 (153). Le génotypage était réalisé après amplification par PCR de cinq marqueurs microsatellites : trois marqueurs répétés dinucléotides, D2S123, D5S346, D17S250 et deux marqueurs répétés mononucléotides BAT-25 et BAT-26. Ce génotypage était effectué sur l'ADN provenant de la tumeur et sur l'ADN du tissu sain. En effet, la comparaison entre les cellules tumorales et les cellules normales était nécessaire du fait du polymorphisme des marqueurs utilisés. Basé sur le nombre de marqueur montrant une instabilité, trois groupes ont été définis : ceux ayant 2 marqueurs instables ou plus (MSI-H), ceux ayant 1 marqueur instable (MSI-L) et ceux n'ayant pas de marqueur instable (MSS). L'analyse de BAT-26 était suffisante pour faire le diagnostic dans de nombreux cas, mais certaines tumeurs avaient une délétion de ce marqueur pouvant aboutir à une erreur de classification ces tumeurs. De même, chez des individus de certaines ethnies, les allèles de BAT-25 et BAT-26 étaient très courts, pouvant donner de faux positifs. Les marqueurs répétés dinucléotides n'étaient instables que dans 60 à 80 % des tumeurs MSI-H, entraînant également un risque de faux négatif. De plus, l'étude après PCR des dinucléotides était parfois difficile à interpréter du fait de nombreuses bandes parasites.

Enfin, l'existence d'une mutation de *hMSH6* pouvait entraîner une altération des dinucléotides.

L'ensemble de ces inconvénients a amené une équipe à proposer d'autres marqueurs microsatellites mononucléotidiques en plus de BAT-25 et BAT-26 pour pallier au manque de sensibilité et de spécificité des marqueurs dinucléotidiques; initialement, il s'agissait de NR-21, NR-22, NR-24, marqueurs quasi-monomorphiques dans le tissu normal, montrant une amélioration de la technique (154). Puis, une recherche des meilleurs marqueurs pour détecter les tumeurs MSI-H a permis de sélectionner les marqueurs suivants: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et MONO-27. Ces marqueurs ont ensuite été inclus dans le *MSI-multiplex system* (PCR de l'ensemble des marqueurs dans un même tube) (155). L'équipe de Buhard a ensuite démontré que le statut MSI pouvait être déterminé, en utilisant ce pentaplex, sans comparaison avec l'ADN normal, dans toutes les populations humaines (156). Avec ce panel, on parle d'instabilité des microsatellites lorsque trois marqueurs ou plus sont instables sur les cinq. Entre zéro et deux marqueurs instables, il n'y a pas d'instabilité des microsatellites, le statut de la tumeur est MSS. Ces marqueurs ont été retenus comme une alternative à ceux retenus en 1998 au cours de la conférence de révision des critères de Bethesda (Figure 16) (35).

Figure 16 : Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites, d'après Lamoril et al (80)



Cinq marqueurs microsatellites sont utilisés (NR21, BAT26, BAT25, NR24 et MONO27). Pour chaque marqueur, l'ADN normal montre une seule bande (avec des bandes parasites, artefacts habituels de la PCR de microsatellites).

Dans la tumeur, outre les bandes observées dans l'ADN normal, des bandes plus petites apparaissent, conséquences des délétions de plusieurs séquences répétées.

Dans cet exemple, chaque marqueur montre une délétion, il y a une instabilité des microsatellites.

(2) Immunohistochimie

L'alternative au génotypage pour la détermination du statut MSI d'une tumeur est l'immunohistochimie. En effet, les altérations génétiques ou épigénétiques des gènes du système MMR se traduisent souvent par une perte d'expression et de fonction de la protéine correspondante. L'immunohistochimie (IHC) permet d'étudier, sur les coupes histologiques, l'expression de ces protéines dans les cellules tumorales à l'aide d'anticorps monoclonaux : hMLH1, hMSH2, hMSH6 et PMS2. En effet, ces protéines sont ubiquitaires et de localisation nucléaire, la perte de leur expression ne se retrouve que dans les tumeurs MSI où il existe une inactivation des deux copies du gène. Il faut donc disposer d'un témoin interne positif sur la coupe étudiée.

La perte d'expression des protéines hMLH1 et hMSH2 est exclusive, c'est-à-dire qu'elle ne concerne qu'une seule des deux protéines dans une même tumeur. En revanche, en cas de

perte d'expression de la protéine hMLH1, on peut observer une perte d'expression conjointe de PMS2. De la même manière, l'extinction de hMSH2 s'accompagne souvent d'une extinction de hMSH6. A l'inverse, hMLH1 reste stable en l'absence d'expression de la protéine PMS2.

L'extinction des protéines hMSH2, hMSH6 et PMS2 est un bon argument pour rechercher une mutation constitutionnelle du gène correspondant, à l'exception des CCR MSI-H survenant dans un contexte de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (157). Comme vu précédemment, l'extinction de hMLH1 peut-être lié soit à une mutation constitutionnelle dans le syndrome de Lynch, soit à une hyperméthylation de son promoteur par des phénomènes épigénétiques dans les tumeurs sporadiques. L'IHC permet donc d'orienter les généticiens vers les gènes à séquencer (158).

Il existe une bonne corrélation entre la perte d'expression des protéines MMR observée en IHC et l'instabilité des microsatellites mise en évidence par la biologie moléculaire. Dans trois grandes séries incluant 1144, 1066 et 1119 patients atteint de CCR, la sensibilité de l'IHC pour la détection des tumeurs MSI était respectivement de 92%, 93% et 94% (159, 160, 161). Cependant, d'après une étude en base de population, l'IHC n'aurait pas une sensibilité et une spécificité suffisante pour être utilisée en routine (162). Le diagnostic de syndrome de Lynch ne peut donc pas être exclu sur une absence d'extinction des protéines MMR en IHC.

En outre, les limites de l'IHC sont l'existence de faux négatif en cas de mutations faux sens, responsable d'une perte de fonction d'un gène MMR, sans perte d'expression du gène concerné, l'hétérogénéité des pratiques de fixation des tissus diminuerait la sensibilité de la technique (les meilleurs résultats seraient obtenu avec des prélèvements fixés dans le formol 10%). Et enfin, les techniques utilisées ne sont pas suffisamment standardisées, diminuant la reproductibilité et rendant l'interprétation parfois difficile (163).

c) Identification et dépistage du syndrome de Lynch

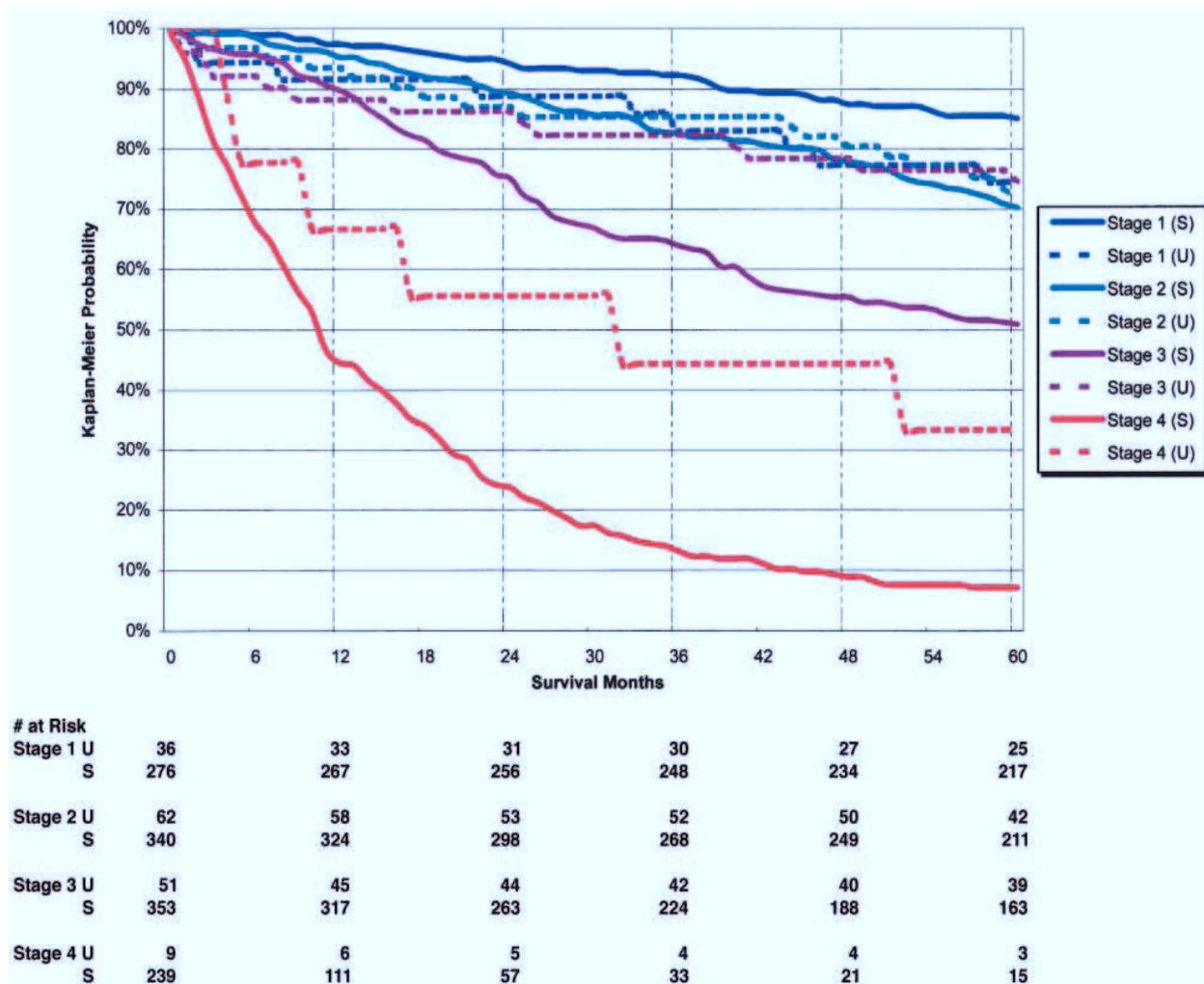
La recherche d'une méthylation du promoteur de *hMLH1* a été étudiée pour permettre de discriminer les tumeurs sporadiques des syndromes de Lynch. La technique la plus couramment utilisée est la *methylation specific PCR (MSP)*. Cependant, on retrouve une hyperméthylation du promoteur de *hMLH1* dans environ un tiers des CCR héréditaires. Ce test n'est donc pas suffisamment spécifique.

Actuellement pour améliorer la sélection des CCR héréditaires *versus* sporadiques, on recherche la mutation V600E du gène *BRAF*. *BRAF* est un membre de la famille des gènes RAF. Il code pour une kinase impliquée dans la voie MAP kinase dont le rôle est d'assurer la régulation de la croissance, de la différenciation et de l'apoptose. En effet, une mutation activatrice du gène *BRAF* est retrouvée dans près de la moitié des CCR MSI sporadiques, notamment ceux présentant une méthylation du promoteur de *hMLH1*, mais elle n'est pas retrouvée chez les patients ayant un syndrome de Lynch (164, 165). Ces données suggèrent que les mutations activatrices de *BRAF* sont liées au caractère sporadique du phénotype MSI.

3. Pronostic des tumeurs MSI

Les patients avec une tumeur MSI-H aurait un meilleur taux de survie que les patients avec une tumeur MSS (166). D'après l'étude de Gryfe et al sur 607 patients, 17% avait un statut MSI-H et le taux de survie était significativement meilleur, avec un taux de survie à 5 ans de 76% versus 54% pour les patients ayant une tumeur MSS (167). Il n'y avait pas de différence en termes de survie entre les patients remplissant les critères d'Amsterdam et les autres patients ayant une tumeur MSI-H. En analyse multivariée, le statut MSI, le stade TNM, le type et le grade histologique de la tumeur étaient associés de façon significative et indépendante à la survie (167). Dans l'étude de population de Samowitz et al, sur 1026 patients atteints de CCR, on retrouve une relation significative entre le statut MSI-H et l'amélioration du pronostic, avec une diminution du risque de décès lié aux CCR évaluée à environ 60% (168). La survie globale est significativement améliorée dans chaque stade de la maladie (Figure 17) (168).

Figure 17 : Survie globale des cancers colorectaux en fonction du phénotype MSS ou MSI-H d'après Samowitz et al (168).



Courbes de survie selon Kaplan-Meier stratifiées par le stade TNM du CCR et le statut MSS ou MSI-H. MSI-H est associé avec une amélioration significative de la survie dans les stades II, III et IV. Dans la légende, S = statut MSS et U = statut MSI-H.

De plus, dans une méta-analyse regroupant 32 études, le hazard ratio combiné de la survie globale associée aux MSI-H était à 0,65 (IC à 95% : 0,59-0,71) (169). Dans une étude récente et de grande envergure, Sinicrope et al retrouve des données similaires avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence ajustées par stade pour les patients MSI-H vs MSS (170). De plus, les données suggèrent un taux de récurrence plus faible et un délai avant la récurrence plus long pour les MSI-H (170). Dans cette étude, le statut MSI était aussi un facteur indépendant de bon pronostic (170).

En revanche dans l'étude de Kim et al, on retrouvant un bénéfice sur la survie sans récurrence des tumeurs MSI-H versus MSS mais pas sur la survie globale (171).

De plus, certaines études tendent à montrer que l'association MSI-H et mutation V600E de *BRAF* aurait un meilleur pronostic que les tumeurs où la mutation de *BRAF* n'est pas retrouvée (172).

4. Réponse au traitement des tumeurs MSI

Dans l'étude de Sargent et al, 15% des 457 patients avaient une tumeur MSI-H dans une population de stade II et III. La chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU augmentait significativement la survie sans récurrence chez les patients ayant une tumeur MSS (HR = 0,67 ; IC à 95% : 0,48-0,93 ; p = 0,02). Chez les patients avec une tumeur MSI-H, il n'y avait pas d'amélioration de la survie (HR = 1,1 ; IC à 95% : 0,42-2,91 ; p = 0,85) par rapport aux patients ayant été traités par chirurgie seule. En associant ces données avec une étude précédente, regroupant un total de 1027 patients, dont 165 avec MSI-H, le traitement par chimiothérapie était associé avec une diminution de la survie globale dans les stades II (HR = 2,95 ; IC à 95% : 1,02-8,54 ; p = 0,04) (173). Dans la méta-analyse de Popat et al, les patients avec une tumeur MSI-H n'avaient pas de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU (HR = 1,24 ; IC à 95% : 0,72-2,14) (169). Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Ribic et al (174).

En revanche, d'autres études montrent que les tumeurs MSI-H bénéficieraient d'une chimiothérapie adjuvante (175, 176). Notamment dans l'étude de Sinicrope et al, portant sur 2141 patients inclus dans des essais de phase III de chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU, chez les patients atteints d'une tumeur MSI-H de stade III, la chimiothérapie adjuvante diminuerait significativement le taux de récurrence (170). Dans cette étude, les auteurs ont également cherché à montrer les différences entre les patients atteints de syndrome de Lynch et ceux ayant une tumeur sporadique en terme de survie et de réponse au traitement. Le pronostic était similaire dans les deux groupes. En revanche, chez les patients ayant une suspicion de syndrome de Lynch, le traitement adjuvant par chimiothérapie des stades III améliorait la survie et diminuait les récurrences métastatiques à distance (170).

Il n'y a pas d'étude comparant la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX versus 5FU chez les patients MSI.

DEUXIÈME PARTIE : ANALYSE DE LA SÉRIE

A. BUTS DE L'ÉTUDE

A l'heure actuelle, beaucoup d'études tendent à montrer un meilleur pronostic chez les patients ayant un CCR avec un statut MSI-H. Ce dernier est présenté dans la littérature comme un facteur indépendant de bon pronostic. De plus, la réponse à la chimiothérapie chez ces patients serait différente par rapport aux patients ayant une tumeur MSS. La majorité des études suggère une absence de bénéfice de la chimiothérapie à base de 5-FU pour les MSI-H, voire même une chimiorésistance.

Les facteurs pronostiques ont beaucoup été étudiés dans les CCR sans distinction sur le statut MSI, pour définir des patients à haut risque de récurrence, notamment pour les stades II qui pourraient bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante. Mais, jusqu'à présent, aucune étude n'a recherché ces facteurs spécifiquement chez les patients ayant un CCR MSI-H. Même si ces tumeurs ont globalement un bon pronostic, la recherche des facteurs pronostiques permettrait d'identifier les patients à risque de récurrence, afin de leur proposer un traitement adapté. L'objectif de ce travail a donc été d'étudier l'impact des facteurs pronostiques connus du CCR chez les patients ayant un CCR MSI-H.

Il s'agit d'une étude rétrospective dans la région Poitou-Charente, chez les patients ayant eu une recherche d'instabilité microsatellitaire dans le cadre d'un CCR opéré.

B. PATIENTS ET MÉTHODES

1. Inclusion des patients

Les patients sélectionnés initialement sont ceux qui ont été opérés d'un CCR et qui ont eu une recherche d'instabilité des microsatellites par biologie moléculaire dans la région Poitou-Charentes entre septembre 2006 et octobre 2011 (n=779). Ont été inclus, de façon rétrospective, les patients avec un cancer colorectal et une instabilité des microsatellites (MSI-H) (n=62).

Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans, un CCR histologiquement prouvé classé stade I, II ou III selon la classification TNM, l'absence de métastase viscérale synchrone sur le bilan d'extension initial. Ce bilan devait comporter un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste ou une radiographie de thorax et une échographie abdominale.

Les critères d'exclusion étaient une maladie métastatique d'emblée, un statut MSS ou MSI-L, les patients perdus de vue.

2. Recueil des données

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été recueillies à partir du dossier médical du patient, du logiciel informatique du CHU de Poitiers, par téléphone auprès des médecins spécialistes ou généralistes prenant en charge le patient ou dans les hôpitaux de la région ayant le dossier du patient.

a) Les données cliniques initiales

Les données cliniques initiales suivantes ont été collectées pour chaque patient :

L'âge au moment du diagnostic, le sexe, le statut OMS, le pourcentage de perte de poids à la chirurgie, les circonstances de découvertes du cancer (occlusion intestinale, perforation *versus* les autres), la date de la chirurgie, la localisation de la tumeur (colon droit, colon gauche, rectum), les antécédents familiaux de cancer.

b) Les données anatomopathologiques

Pour chaque tumeur (n=68), le compte rendu anatomo-pathologique a été étudié et les données telles que la taille, la localisation, la différenciation, le nombre de ganglion prélevés, le nombre de ganglions envahis, le stade TNM, la présence ou l'absence d'envahissement vasculaire et lymphatique et d'engainement périnerveux, les marges de résection, la présence d'un contingent mucineux supérieur à 50% ont été collectées.

c) Les données post-opératoires et le suivi

En post-opératoire, il était notifié si une chimiothérapie adjuvante avait été réalisée ou non et ses modalités. Tous les patients ont été suivis en accord avec les recommandations françaises avec un examen clinique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien (ou une radiographie de thorax et une échographie abdominale), le dosage de l'ACE et des coloscopies de contrôle. La récurrence de la maladie était évaluée tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes. Durant ce suivi, la présence ou l'absence de récurrence et son délai après la chirurgie était noté. S'il y en existait une, sa localisation (locale, loco-régionale ou à distance) et la prise en charge effectuée étaient également recueillies. La date des dernières nouvelles a été mise à jour en Août 2012. Pour les patients décédés au cours du suivi, la cause du décès (liée à la maladie ou non) était notée. Ces données permettent de déterminer la survie sans récurrence (DFS : *disease free survival*) et la survie globale (OS : *overall survival*).

d) Les données de biologie moléculaire, d'immunohistochimie et de génétique

Les données sur la présence ou l'absence de mutation de *BRAF*, la présence ou l'absence de l'extinction des protéines du système de réparation de l'ADN en immunohistochimie ont été notées. Les patients de moins de 60 ans et/ou ayant une histoire évocatrice de syndrome de lynch ont bénéficié d'une consultation d'oncogénétique et/ou ayant eu plusieurs CCR métachrones ou synchrones. Pour ses patients, la recherche d'une mutation somatique des gènes du système de réparation de l'ADN a été effectuée après le recueil d'un consentement écrit du patient.

e) Les critères permettant de suspecter un syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch a été suspecté quand un des critères de Bethesda II était présent et qu'il n'y avait pas de mutation de *BRAF*. Chez les patients de plus de 50 ans, n'ayant pas d'antécédent personnel de CCR ou de cancer du spectre de HNPCC et n'ayant pas plusieurs CCR synchrones et pour lesquels les antécédents familiaux n'ont pas été retrouvés, les critères pour suspecter un syndrome de Lynch était un âge inférieur ou égal à 55 ans (comme proposé dans l'article de Sinicrope et al (170)) et une immunohistochimie montrant une perte d'expression de hMSH2 et/ou hMSH6. Les patients considérés comme n'ayant pas de syndrome de Lynch étaient ceux qui n'avaient pas les critères précédemment cités : les critères de Bethesda absents, la présence d'une mutation de *BRAF* et/ou une immunohistochimie montrant une perte d'expression de hMLH1 avec un âge supérieur à 55 ans.

3. Recherche de l'instabilité des microsatellites

a) Génotypage par biologie moléculaire

L'évaluation de l'instabilité des microsatellites a été réalisée par une analyse du pentaplex quasi-monomorphe NR21, BAT25, BAT26, NR24 et Mono27 par le système MSI Analysis (Promega®), selon les données de l'étude de Buhard et al (156). L'instabilité des microsatellites (MSI-H) a été définie par la présence d'au moins deux marqueurs instables.

b) Immunohistochimie

La recherche de l'expression des principales protéines du système MMR a été effectuée à l'aide d'anticorps monoclonaux de hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2 sur les coupes histologiques.

4. Analyse statistique

La survie sans récurrence (SSR) est définie comme le temps entre le diagnostic de la maladie et la confirmation d'une récurrence locale, métastatique ou le décès due au traitement ou à la maladie. Les patients qui étaient vivants et sans maladie à la fin du suivi étaient censurés. La survie globale (SG) est définie comme le temps entre le diagnostic de la maladie et le décès quel qu'en soit la cause. Les patients qui étaient encore vivants à la fin du suivi étaient

censurés. Les courbes de SG et SSR ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostic de récurrence (SSR) ont été étudiés en analyse univariée par le test du Log Rank. Les variables significatives en analyse univariée étaient ensuite étudiées en analyse multi-variée par un modèle de Cox. Les critères pronostic pré-définis pour les analyses étaient les suivants : l'âge, le sexe, la perforation, l'occlusion, la localisation, la différenciation, la présence d'un contingent mucineux > 50%, l'envahissement pariétal, le stade TNM, l'envahissement ganglionnaire, les critères VELIPI, les embolies vasculaires, l'invasion lymphatique, l'engainement périnerveux, la mutation de *BRAF* et la chimiothérapie adjuvante.

Les variables avec un $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

C. RÉSULTATS

Au total, 779 tumeurs ont bénéficié d'une recherche d'instabilité microsatellitaire. Dans cette population, 67 patients avaient un CCR avec MSI-H, soit 8,6% des tumeurs étudiées. Parmi eux, 7 ont été exclus : 5 pour des métastases synchrones et 2 en raison des données manquantes. Les données des 60 patients restant ont donc été analysées. Quatre de ces patients avaient des tumeurs colorectales synchrones : deux avaient 2 CCR synchrones, un avait 3 CCR synchrones et un 4 CCR synchrones. Au total, il y avait donc 67 tumeurs MSI-H. Les caractéristiques clinico-biologiques sont présentées en fonction de ces 67 tumeurs.

1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques des patients sont détaillées dans le tableau 5. L'âge moyen au diagnostic était de 62,7 ans avec un écart type de 11,8 ans (soit de 34 à 85 ans), parmi eux 44,7% avaient moins de 60 ans. Il y avait plus de femme (62,7%) que d'homme (37,3%). La majorité des patients au diagnostic avait un OMS de 0 ou 1 (74,6%). Une perte de poids supérieur à 5% par rapport au poids de forme était retrouvée chez 28,3% des patients contre 29,9% qui n'avaient pas de perte de poids significative, et pour les 41,7% restant la perte de poids n'était pas précisée dans les dossiers.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients

N = 67	
Âge	
Moyenne	62,7 +/- 11,8 ans
< 60 ans	30 (44,7%)
> 60 ans	37 (55,3%)
Sexe ratio	
Hommes	25 (37,3%)
Femmes	42 (62,7%)
OMS au diagnostic	
OMS=0 ou 1	50 (74,6%)
OMS=2	1 (1,4%)
Données manquantes	16 (23,8%)
% de perte de poids	
<5%	20 (29,9%)
>5%	19 (28,4%)
Données manquantes	28 (41,7%)

N = nombre ; % = pourcentage ; OMS = critère de l'organisation mondiale de la santé d'évaluation de l'état générale

2. Caractéristiques des tumeurs

Les données en rapport avec les caractéristiques anatomopathologiques sont présentées dans le tableau 6. Au moment du diagnostic, 3 patients avaient une tumeur perforée (4,5%), 8 étaient en occlusion (11,9%), ces 11 patients ont donc été opérés dans un contexte d'urgence et 56 patients ont eu une chirurgie programmée. La majorité des tumeurs se situaient au niveau du colon droit (51 tumeurs, soit 76,1%), comme fréquemment dans les tumeurs MSI-H, et très peu au niveau du rectum (3 tumeurs, soit 4,5%). La plupart des tumeurs étaient moyennement différenciées (41,8%), seulement 12 étaient peu différenciées (17,9%). Les tumeurs ayant un fort contingent mucineux (> 50%) représentaient 26,9% de la population (18 tumeurs). Les marges de résection étaient saines, excepté pour 1 patient qui a reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie et radiothérapie en regard du site de la tumeur et qui n'a pas récidivé. En moyenne, le nombre de ganglions analysés était de 17,9 avec un écart type de 9,5. Un envahissement ganglionnaire était retrouvé dans 18 cas soit 26,9% et 5 avaient une rupture capsulaire, soit 6%. Le rapport ganglions envahis sur le nombre total de ganglions prélevés (*lymph node ratio* = LNR) était en moyenne de 3,9 avec un écart type de 8,6. Les stades de la maladie étaient répartis en 14 stades I (20,9%), 34 stades II (50,7%) et 19 stades III (28,4%). On retrouvait les facteurs de mauvais pronostic VELIPI dans 21 tumeurs (31,3%), dont 9 avec un engainement périnerveux (9%), 11 avec des embolies vasculaires (16,4%) et 7 avec des embolies lymphatiques. Parmi les tumeurs VELIPI +, 9 étaient des stades III et 12 des stades II.

Tableau 6 : Caractéristiques des tumeurs

N = 67	
Situation pré-opératoire	
Perforation	3 (4,5%)
Occlusion	8 (11,9%)
Localisation	
D	51 (76,1%)
G	13 (19,4%)
R	3 (4,5%)
Différenciation	
Bien différencié	17 (25,4%)
Moyennement différencié	28 (41,8%)
Peu différencié	12 (17,9%)
Données manquantes	10 (14,9%)
Contingent mucineux	
>50%	18 (26,9%)
<50%	45 (67,1%)
Données manquantes	4 (6,0%)
Marge de résection	
R0	66 (98,5%)
R1	1 (1,5%)
Envahissement ganglionnaire	
Oui	18 (26,9%)
Non	49 (73,1%)
Rupture capsulaire	5 (7,5%)
LNR	3,9 +/- 8,6
Stade TNM	
I	14 (20,9%)
II	34 (50,7%)
III	19 (28,4%)
VELIPI	
Oui	21 (31,3%)
Non	44 (65,7%)
Données manquantes	2 (3,0%)
Engainement périnerveux	
Oui	6 (9,0%)
Non	59 (88,0%)
Données manquantes	2 (3,0%)
Emboles vasculaires	
Oui	11 (16,4%)
Non	54 (80,6%)
Données manquantes	2 (3,0%)
Emboles lymphatiques	
Oui	7 (10,4%)
Non	58 (86,6%)
Données manquantes	2 (3,0%)

N = nombre ; % = pourcentage ; VELIPI = *venous emboli or lymphatic or perineural invasion* ; D = colon droit ; G = colon gauche ; R = rectum ; R0 = marge de résection saine ; R1 = marge de résection envahie microscopiquement ; LNR = ratio du nombre de ganglions prélevés sur le nombre de ganglions atteints

3. Caractéristiques moléculaires des tumeurs

Les caractéristiques moléculaires des tumeurs sont présentées dans le tableau 7. En biologie moléculaire, la plupart des tumeurs avaient 5 marqueurs instables. Seulement 41 tumeurs ont été testées à la recherche de la mutation de *BRAF* ; dans 21 cas (31,3%) elle était présente et dans 20 cas (29,9%) absente. En immunohistochimie, 26 tumeurs avaient une absence d'expression de la *hMLH1* (38,8%), parmi lesquels 11 avaient une mutation de *BRAF*, 5 n'en avaient pas et 10 n'ont pas été testés. Pour les autres tumeurs, une perte d'expression de *PMS2* était retrouvée dans 1 cas, de *hMLH1* et *PMS2* dans 4 cas, *hMSH6* dans 3 cas, une perte de *hMSH2* et *hMSH6* dans 7 cas. Des résultats aberrants étaient retrouvés dans 7 cas avec des pertes d'expression des 3 protéines dans 3 cas, de *hMLH1* et *hMSH6* dans 3 cas ou encore de *hMLH1* et *hMSH2* dans 1 cas. L'immunohistochimie était normal dans 1 cas et n'avait pas été réalisée sur 18 tumeurs. D'autre part, vingt quatre patients ont bénéficié d'une consultation d'oncogénétique, soit 35,8%. Parmi ces patients, une mutation a été décelée chez un patient qui avait deux tumeurs synchrones, elle touchait le gène *hMLH1*. Pour 10 patients, aucune mutation n'a été identifiée sur les gènes du système MMR. Plusieurs recherches de mutation sont encore en cours chez douze autres patients, soit 17,9%. Il existait une suspicion de syndrome de Lynch pour 26 tumeurs en fonction de la présence d'un ou plusieurs critères de Bethesda II et de l'absence de mutation de *BRAF*, ou dans les cas de données insuffisantes concernant les apparentés, un âge inférieur ou égal à 55 ans et une immunohistochimie en faveur d'une perte d'expression de *hMSH2* et/ou *hMSH6*. Pour les 39 restants, il n'y avait pas de critère faisant suspecter un syndrome de Lynch.

Tableau 7 : Caractéristiques moléculaires des tumeurs

N = 67	
Nombre de marqueurs MSI instables	
5	53 (79,1%)
4	10 (14,9%)
3	4 (6,0%)
Mutation de <i>BRAF</i>	
Oui	21 (31,3%)
Non	20 (29,9%)
Non réalisé	26 (38,8%)
Immunohistochimie	
Perte d'expression de hMLH1	26 (38,8%)
Perte d'expression de PMS2	1 (1,5%)
Perte d'expression de hMLH1 et PMS2	4 (6,0%)
Perte d'expression hMSH6	3 (4,5%)
Perte d'expression de hMSH2 et hMSH6	7 (10,4%)
Normal	1 (1,5%)
Résultats aberrants	7 (10,4%)
Non réalisé ou impossible	18 (26,9%)
Consultation d'oncogénétique	
Oui	24 (35,8%)
Non	33 (49,2%)
Sans suite	10 (15,0%)
Mutation identifiée	2 (3,0%)
Pas de mutation retrouvée	10 (15,0%)
En cours	12 (17,9%)
Critères de Bethesda II	
Oui	38 (56,7%)
Non	23 (34,3%)
Données manquantes	6 (9,0%)
Bethesda II présent et <i>BRAF</i> non muté	13 (19,4%)
Bethesda II présent et <i>BRAF</i> muté	12 (17,9%)
Bethesda II présent et <i>BRAF</i> non fait	13 (19,4%)
Syndrome de Lynch	
Oui	2 (3,0%)
Suspicion	26 (38,8%)
Non	39 (58,2%)

N = nombre ; % = pourcentage ; VELIPI = *venous emboli or lymphatic or perineural invasion* ; MSI = instabilité microsatellitaire ; *BRAF* = *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1* ; hMLH1 = *mutL homolog 1* ; hMSH2 = *mutS homolog 2* ; hMSH6 = *mutS homolog 6* ; PMS2 = *postmeiotic segregation increased 2* ; sans suite = patients ayant été contactés pour la consultation d'oncogénétique mais qui n'ont pas donné suite

4. Traitement

Les données sur le traitement des patients sont présentées dans le tableau 8. Au total, 27 patients (40,3%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Tous les patients de stade III en ont bénéficié, excepté un patient qui était trop âgé au diagnostic (84 ans). La majorité des chimiothérapies utilisées étaient du Folfox (30% de tous les patients, 80% des patients ayant reçus une chimiothérapie). Seulement, 6 patients avec une tumeur de stade II, soit 17,6% des stades II, ont également bénéficié d'un traitement en plus de la chirurgie : 5 de la chimiothérapie adjuvante et un de la radiothérapie néo-adjuvante (il s'agit d'un patient traité en 2003). Ceux qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante avaient des facteurs de mauvais pronostics : un patient était en occlusion au diagnostic et avait des engainements périnerveux et des embolies lymphatiques, un avait une perforation, les autres avaient un ou plusieurs éléments VELIPI positifs.

Tableau 8 : Traitements adjuvants et néo-adjuvants

N = 67	
Traitement adjuvant ou néo-adjuvant	
Oui	27 (40,3%)
Non	40 (59,7%)
Radiothérapie	
Néo-adjuvante	2 (3,0%)
Adjuvante	1 (1,5%)
Chimiothérapie	
Folfox-Erbitux	1 (1,5%)
LV5-FU2	4 (6,0%)
Folfox	20 (30,0%)

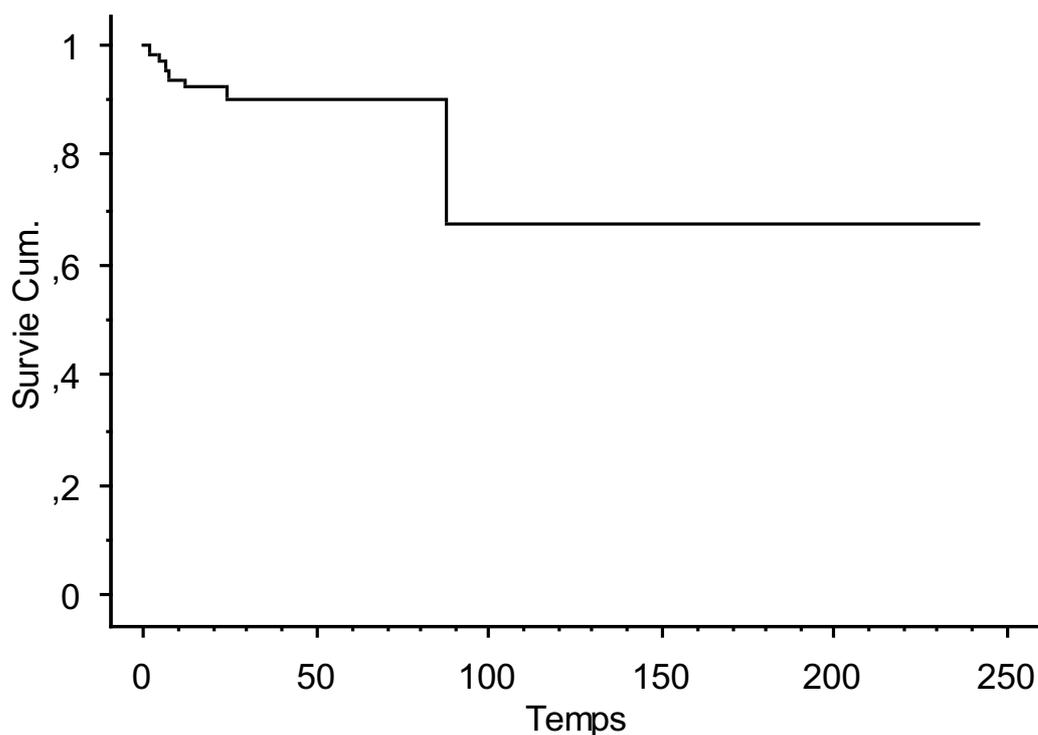
N = nombre ; % = pourcentage ; Folfox-erbitux = oxaliplatine + acide folinique + 5 fluoro-uracile + erbitux ; Folfox = oxaliplatine + acide folinique + 5 fluoro-uracile ; LV5-FU2 = acide folinique + 5 fluoro-uracile

5. Survie sans récurrence

La durée moyenne de suivi était de 37,2 mois. Dans cette série, le taux de survie sans récurrence était de 90,1% à 3 ans. La médiane de survie sans récurrence n'a pas été atteinte (Figure 18). Sept patients ont eu une récurrence de leur maladie, soit 10,4%, avec un délai moyen après le diagnostic de 9,28 mois avec un écart type de 7,21 mois. Parmi eux, il y avait 3 tumeurs de stade III, 3 de stade II et 1 de stade I. Les facteurs de mauvais pronostics chez les patients ayant une tumeur de stade III étaient ; pour le premier : une occlusion, la présence d'embolies vasculaires et un LNR élevé, calculé à 31,6. Il avait reçu une chimiothérapie adjuvante par LV5-FU2. Pour le second, l'analyse anatomopathologique

révélaient la présence d'engainements périnerveux et d'embolies vasculaires, en revanche, le LNR était faible, calculé à 5. Ce patient n'avait pas reçu de chimiothérapie adjuvante car il avait 84 ans au diagnostic. Le troisième patient de stade III était en occlusion au moment du diagnostic et le LNR était calculé à 26,7. La chimiothérapie pour ce patient avait été du folfox. Chez les patients de stade II, un avait des embolies vasculaires, le deuxième et le troisième n'avaient pas de facteurs de mauvais pronostic. Aucun de ces patients n'avait reçu de chimiothérapie adjuvante. Pour le patient avec une tumeur de stade I, les éléments VELIPI n'avaient pas été recherchés et il n'avait pas de facteurs de mauvais pronostics. Par ailleurs, ce patient n'a également pas eu de chimiothérapie.

Figure 18 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence cumulées en fonction du temps en mois.



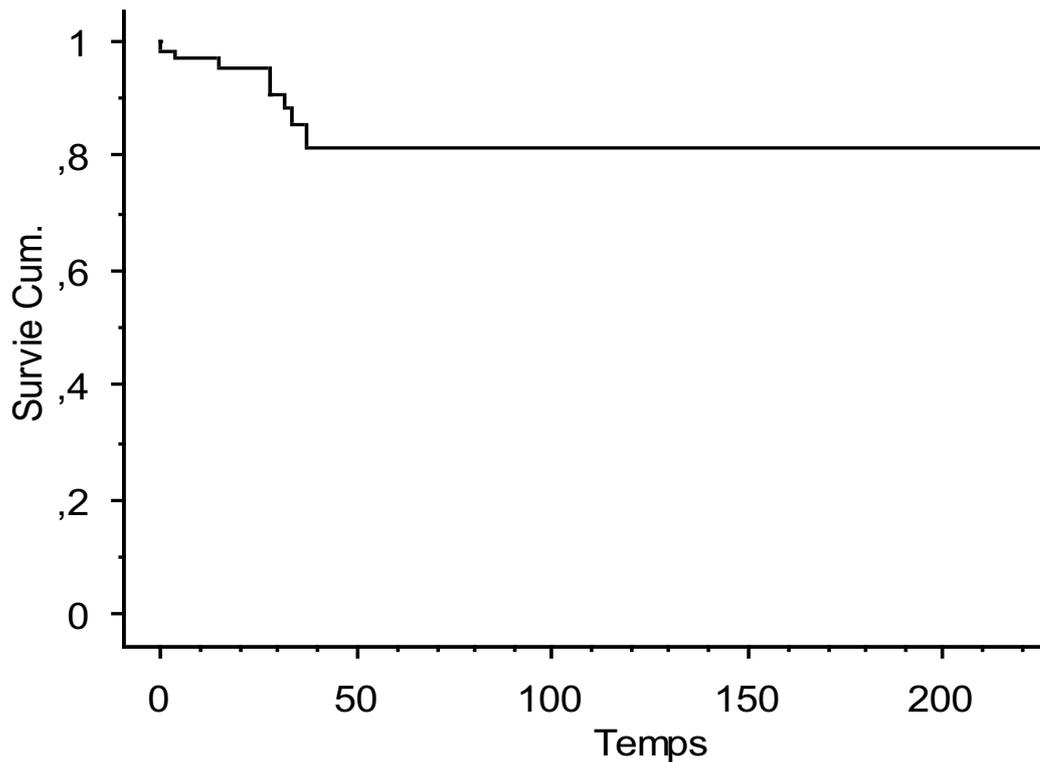
Survie cum = survie sans récurrence cumulée en ordonnée ; Temps en mois en abscisse

6. Survie globale et survie spécifique

La médiane de survie n'a pas été atteinte. Le taux de survie globale était de 85,5% à 3 ans (Figure 19). Au total, neuf décès ont été rapportés, soit 13,4%. Quatre en rapport avec l'évolution du CCR, dont un, suite à des complications post-opératoires, ce qui signifie que

seulement 3 patients ayant récidivés sont décédés. Les cinq autres sont décédés de causes distinctes, notamment 4 cancers primitifs d'un autre site (dont 2 cancers de l'estomac) et une pancytopenie sur une myélodysplasie.

Figure 19 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale en fonction du temps en mois



Survie cum = survie globale cumulée en ordonnée ; Temps en mois en abscisse

7. Évaluation des facteurs pronostiques dans les tumeurs ayant un statut MSI-H en fonction de la survie sans récurrence

L'analyse des facteurs pronostiques sur la survie sans récurrence est présentée dans le tableau 9. Parmi tous les facteurs pronostiques étudiés, seul la présence d'embolies vasculaires est significativement associée à une moins bonne survie sans récurrence ($p = 0,02$).

Tableau 9 : Analyse univariée des facteurs pronostiques de survie sans récurrence

Facteur	Variable	Nombre de tumeurs	Nombres de récurrence (%)	P
Sexe	Femmes	42	4 (9,5%)	p = 0,75
	Hommes	25	3 (12%)	
Age	<60 ans	30	2 (6,7%)	p = 0,57
	>60 ans	37	5 (13,5%)	
Perforation	Présente	3	0 (0%)	p = 0,54
	Absente	64	7 (10,9%)	
Occlusion	Présente	8	2 (25%)	p = 0,17
	Absente	59	5 (8,5%)	
Localisation	Droit	52	6 (11,5%)	p = 0,79
	Gauche	12	1 (8,3%)	
	Rectum	3	0 (0%)	
Différenciation	Bien à moyennement	45	4 (8,9%)	p = 0,15
	Peu	12	3 (25%)	
T4	Oui	8	1 (12,5%)	p = 0,84
	Non	59	6 (10,2%)	
Stade TNM	Stade I	14	1 (7,1%)	p = 0,66
	Stade II	34	3 (8,8%)	
	Stade III	19	3 (15,8%)	
Envahissement ganglionnaire	Présent	18	3 (16,7%)	p = 0,31
	Absent	49	4 (8,2%)	
Contingent mucineux	Oui	18	3 (16,7%)	p = 0,21
	Non	46	3 (6,5%)	
Engainement périnerveux	Oui	6	1 (16,7%)	p = 0,51
	Non	59	5 (8,5%)	
Emboles vasculaires	Oui	11	3 (27,3%)	p = 0,02*
	Non	54	3 (5,6%)	
Invasion lymphatiques	Oui	7	0 (0%)	p = 0,37
	Non	58	6 (10,3%)	
VELIPI	Oui	21	3 (14,3%)	p = 0,33
	Non	44	3 (6,8%)	
Mutation de BRAF	Oui	21	3 (14,3%)	p = 0,68
	Non	20	2 (10%)	
Traitement adjuvant	Oui	25	2 (8%)	p = 0,61
	Non	42	5 (12%)	

% = pourcentage ; VELIPI = *venous emboli or lymphatic or perineural invasion* ; * = différence significative ;

BRAF = *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*

D. DISCUSSION

Les patients avec un CCR MSI-H ont une meilleure survie globale par rapport aux patients avec un CCR MSS, indépendamment du stade, comme de nombreuses études nous le suggèrent (167, 168, 170). De plus, chez ces patients, il y aurait également un plus faible taux de récurrence et un délai entre le diagnostic et la récurrence globalement plus long (170). Le statut MSI-H est donc présenté dans la littérature comme un facteur indépendant de bon pronostic. En reprenant des données d'essais randomisés comparant la chimiothérapie à base de 5-FU *versus* la chirurgie seule, ces tumeurs présenteraient une résistance à la chimiothérapie à base de 5-FU supérieure aux tumeurs MSS (173), remettant en question la chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU dans le sous-groupe de CCR MSI-H. Actuellement, les recommandations du TNCD sont de ne pas administrer de chimiothérapie aux patients de stade II avec des facteurs de mauvais pronostic et une instabilité des microsatellites (89). Cependant, l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX n'a pas été étudiée à large échelle dans les CCR MSI-H. Les facteurs pronostiques reconnus dans les CCR n'ont pas été étudiés spécifiquement dans les tumeurs MSI-H. La recherche de ces facteurs dans ce sous-groupe de tumeurs est donc nécessaire pour permettre d'adapter au mieux le traitement des patients.

Le but de cette étude était donc d'évaluer les facteurs pronostiques des stades I à III des patients ayant une tumeur MSI-H, afin de définir ceux qui étaient à risque de récurrence. Parmi les facteurs pronostiques étudiés, seule la présence des embolus vasculaires sur la pièce d'exérèse était significativement associée à la récurrence de la maladie ($p = 0,02$). L'analyse multivariée n'a pas été réalisée étant donné qu'un seul des résultats était significativement positif. L'absence d'autres variables significatives était probablement liée au faible effectif de la série ($n=67$) mais surtout au faible nombre de récurrences ($n=7$), compte tenu du meilleur pronostic de ces tumeurs. Cependant malgré l'absence de significativité, certains facteurs pronostiques paraissaient être associés à une augmentation des récurrences comme le syndrome occlusif au diagnostic, les tumeurs peu différenciées, l'existence d'un contingent mucineux > 50%, et la présence d'un envahissement ganglionnaire. En revanche, les résultats ne montraient pas d'impact sur la survie sans récurrence de l'âge, du sexe, de la localisation, de la mutation de *BRAF* et de la réalisation d'un traitement adjuvant. De même, dans cette population, les facteurs pronostiques tels que le stade localement avancé T4, le

TNM, l'engainement périnerveux et la présence d'une perforation au diagnostic ne semblaient pas prédictifs d'une récurrence, alors que ces facteurs sont habituellement pronostiques dans les tumeurs MSS (90).

Dans cette population, une proportion de seulement 8,6% de tumeurs MSI-H a été retrouvée contre 12 à 15% dans la littérature (170). Pourtant, la recherche du statut MSI a été demandée dans le but de dépister un syndrome de Lynch pour la plupart des patients, mais aussi pour décider de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades II à haut risque de récurrence. Dans la population de l'étude, beaucoup de CCR ont été diagnostiqués à un âge jeune par rapport à la population habituellement atteinte de CCR : 44,7% des patients avaient moins de 60 ans au diagnostic, dont 12 avaient moins de 50 ans, soit 17,9%. Beaucoup avaient également une histoire familiale évocatrice de syndrome de Lynch. La présence d'un ou plusieurs critères de Bethesda II était retrouvée chez 38 patients, soit plus de la moitié de la population étudiée. Cependant, seulement une mutation germinale a été mise en évidence chez un patient qui avait deux tumeurs synchrones, mais des analyses sont encore en cours chez 12 autres. Or d'après Sinicrope et al, la réponse à la chimiothérapie serait différente entre les patients ayant une suspicion de syndrome de Lynch et ceux ayant un CCR sporadique. En effet, les patients ayant une suspicion de mutation germinale auraient une amélioration de la survie sans récurrence après un traitement adjuvant à base de 5-FU (170). Dans cette série, neuf patients parmi les 38 ayant une suspicion de syndrome de Lynch ont reçu un traitement néo-adjuvant (un cancer du rectum) et huit chimiothérapies adjuvantes. Il n'y a pas eu de récurrence constatée parmi ces neuf cas. Là encore, aucune conclusion n'est possible étant donné le petit nombre de patients concernés.

Une des limites importantes de cette étude était le petit effectif de patients MSI-H. Les résultats retrouvés ici n'étaient pas significatifs sur la survie sans récurrence, excepté pour les embolies vasculaires. On peut donc supposer qu'un plus grand échantillon aurait permis de mettre en évidence la valeur péjorative d'autres facteurs sur la récurrence. De plus, les patients ayant une tumeur de stade III avaient quasiment tous reçu une chimiothérapie adjuvante ce qui a probablement biaisé les résultats de l'impact de certains de ces facteurs sur la récurrence. C'est ce qui peut expliquer que l'envahissement ganglionnaire ne soit pas identifié comme facteur significatif de mauvais pronostic. De plus, comme décrit dans la littérature, les

tumeurs MSI-H présenteraient moins de récurrences que les tumeurs MSS, ce qui pourrait expliquer le peu de récurrences, soit 10,4%, rendant les données encore plus difficiles à analyser (170). En revanche, bien qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, peu de données étaient manquantes.

Il a été effectué une analyse poolée de cette série avec une cohorte rouennaise de 90 MSI-H stade I, II ou III (données non publiées). Dans cette série de 157 tumeurs, les critères pronostiques identifiés étaient : l'âge ($p=0,04$), le stade T4 ($p=0,059$), l'envahissement ganglionnaire ($p < 0,01$), les embolies vasculaires ($p < 0,01$), les embolies lymphatiques ($p = 0,01$), et les engainements périnerveux ($p < 0,01$). En analyse multivariée, seuls l'envahissement ganglionnaire (RR=3,9 : IC95% 1,3-11,8 ; $p = 0,01$) et les embolies vasculaires (RR=4,1 : IC95% 1,1-15,1 ; $p = 0,03$) étaient prédictifs d'une diminution de la survie sans récurrence. Ces données confortent l'hypothèse que les facteurs prédictifs de récurrence dans les tumeurs MSS sont également des facteurs pronostiques des tumeurs MSI-H et que cette étude manque de puissance.

Ainsi, les facteurs de mauvais pronostic identifiés dans les CCR MSS semblent être également prédictifs d'une récurrence pour les tumeurs MSI-H. Même si, dans cette étude, seule la présence d'embolies vasculaires est significativement associée à la récurrence, d'autres facteurs sont également plus fréquemment retrouvés chez les patients en rechute. Ces données méritent d'être confirmées par des études de plus grande envergure. Une analyse du statut MSI dans les grands essais de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine ou avec des thérapies ciblées (cétuximab et bévacizumab) serait intéressante (130, 177, 178). En effet, il conviendrait à la fois d'identifier les CCR MSI-H à risque de récurrence mais aussi des molécules de chimiothérapie et/ou de biothérapie efficaces dans ce sous-groupe de patients. L'analyse des mécanismes de chimiorésistance des tumeurs MSI-H est aussi une voie importante de recherche de même que l'étude du rôle pronostic de la réponse immunitaire dans les CCR MSI-H.

En conclusion, cette étude a mis en évidence que la présence d'embolies vasculaires chez les patients MSI-H était un facteur prédictif de récurrence, malgré le faible effectif de la série. Il serait intéressant de rechercher l'impact des autres facteurs pronostiques des tumeurs MSS, sur les tumeurs MSI-H avec un effectif plus grand. En effet, l'identification de ces facteurs permettrait d'évaluer le risque de récurrence, qui existe aussi chez ces patients, même s'il semble moins fréquent, et de proposer un traitement adapté.

E. ANNEXES

Annexe 1 : compte-rendu d'anatomopathologie standardisé des CCR selon INCa

8. Côlon et rectum	
DONNÉES D'IDENTIFICATION DU DOSSIER PATIENT RATTACHÉES AU COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE	
Établissement autorisé où a été effectué le prélèvement*	
Nom de l'établissement et n° FINESS	
Identifiant patient (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*	
Nom de famille (de naissance ou d'adoption)	
Prénom	
Nom d'usage (par exemple nom d'épouse)	
Date de naissance (JJ/MM/AAAA) (en l'absence de date de naissance et par défaut : âge)	
Sexe	
Identifiant national de santé (INS) du patient s'il existe	
Identifiant permanent du patient (IPP) attribué par l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement	
Code postal de résidence	
Identifiant médecin demandeur (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*	
Nom du préleveur	
Date de prélèvement	
COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE CÔLON - RECTUM (C18/C19/C20) - PIÈCES OPÉRATOIRES	
Identifiant médecin pathologiste	
N° de compte rendu	
Nom de la structure d'anatomie et cytologie pathologiques et n° FINESS	
Signataire du compte rendu	
Date de signature du compte rendu	
Compte rendu de la pièce opératoire	
Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*	
Type de prélèvement	
Colectomie droite/colectomie transverse/colectomie gauche/sigmoïdectomie/exérèse locale endorectale/exérèse du rectum et mésorectum/amputation abdomino-périnéale/anoproctectomie/autre	
Organe/région anatomique	
Côlon/Rectum	
Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe	
Côlon ascendant/angle colique droit/côlon transverse/angle colique gauche/côlon descendant/sigmoïde/rectum/autre	
Description histopathologique	
Type histologique¹	
Adénocarcinome lieberkühnien/carcinome indifférencié/carcinome à cellules en bague à chaton/carcinome colloïde (mucineux)/carcinome médullaire/autre	

Grade histopronostique¹

Pour les adénocarcinomes lieberkühniens : bien différencié/moyennement différencié/peu différencié

Extension tumorale

Tranches de section chirurgicales :

- État de la tranche de section distale : saine/envahie
 - Pour tumeur rectale : marge circonférentielle en mm
-

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs

Emboles vasculaires : oui/non

Infiltration péri-nerveuse : oui/non

Evaluation de la régression tumorale (en cas de traitement néo-adjuvant)

Critères permettant de déterminer le pT/pN

Critères relatifs à la tumeur :

Degré d'infiltration de la paroi colorectale, péri-colorectal, et des organes adjacents

Présence d'une perforation en zone tumorale

Présence de dépôts tumoraux dans le méso

Critères relatifs aux ganglions :

Nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés

pT/pN²

Notes

* Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises.

Un «/» dans le texte équivaut à « ou ».

¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.

² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte à la suite du pTNM.

**Annexe 2 : Représentation schématique de la 7^{ème} édition de la classification TNM
l'American Joint Committee for Cancer (AJCC) Classification 7th Edition Staging (87).**

Tis	Infiltration intra-épithéliale ou intramuqueuse
T1	sous-muqueuse
T2	Musculeuse
T3	sous-séreuse
T4a	pénétration du péritoine viscéral
T4b	envahissement d'un organe de voisinage*.

* T4b Une tumeur adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée T4b. Cependant, si aucune tumeur n'est présente microscopiquement au niveau de l'adhésion, la classification histopathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

N0	pas de métastase ganglionnaire
N1a	1 ganglion envahi
N1b	2-3 ganglions envahis
N1c	dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques**,
N2a	4-6 ganglions envahis
N2b	>7 ganglions envahis

** Les dépôts tumoraux « satellites » correspondent à des nodules macro ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumoral, sans argument histologique de structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive. Ces dépôts peuvent correspondre à une extension discontinue de la tumeur, à une extension extravasculaire d'une invasion veineuse ou à un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable.

M0	pas de métastase
M1a	métastases à distance confinées à un organe
M1b	métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine

Annexe 3 : Concordance entre la classification TNM et le stade selon l'American Joint Committee for Cancer (AJCC) Classification 7th Edition Staging (87).

	T	N	M
Stade I	T1-T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stade IVA	T1-4	N0-2	M1a
Stade IVB	T1-4	N0-2	M1b

F. RÉFÉRENCES

1. Collection rapports et synthèses. La situation du cancer en France en 2011. ouvrage collectif édité par l'INCa; 2011.
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 juin;56(3):159-75.
3. Bouvier A-M. Epidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. *Bull Epidem hebdo*. 2009 janv 13;(2-3):14-6.
4. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur. J. Cancer*. 2007 janv;43(1):149-60.
5. Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N. SEER Cancer statistics review, 1975-2006, National Cancer Institute. SEER web site; 2009.
6. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. *Eur J cancer*. 2009;(45 (6)):931-91.
7. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 2008 août;9(8):730-56.
8. ANAES. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon. 1998.
9. Faivre J, Lepage C, Dancourt V. Organized colorectal cancer screening in France and in Europe : history and overview. *BEH thématique*. 2009 janv;(2-3):17-9.
10. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996 nov 30;348(9040):1472-7.
11. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996 nov 30;348(9040):1467-71.
12. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004 juin;126(7):1674-80.
13. Goulard H, Boussac-Zarebska M, Bloch J. Epidemiological assessment of the pilot programme for organized colorectal cancer screening, France, 2007. *BEH thématique*. 2009 janv;(2-3):22-5.
14. Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B, Faivre J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur. J. Cancer*. 2008 oct;44(15):2254-8.

15. Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Kim D, Park MJ, et al. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. *Gut*. 2011 nov;60(11):1537-43.
16. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N. Engl. J. Med.* 1992 mars 5;326(10):658-62.
17. Lotfi AM, Spencer RJ, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Colorectal polyps and the risk of subsequent carcinoma. *Mayo Clin. Proc.* 1986 mai;61(5):337-43.
18. Bouvier A-M. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in France. *BEH thématique*. 2009 janv 13;(2-3):14-6.
19. Yun HR, Lee LJ, Park JH, Cho YK, Cho YB, Lee WY, et al. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers. *Int J Colorectal Dis.* 2008 nov;23(11):1081-7.
20. Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis. Colon Rectum.* 2007 nov;50(11):1783-99.
21. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2006 janv;42(2):216-27.
22. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer.* 2001 févr 15;91(4):854-62.
23. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001 avr;48(4):526-35.
24. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001 avr;48(4):526-35.
25. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2005 juin;100(6):1345-53.
26. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur. J. Endocrinol.* 2010 juill;163(1):21-8.
27. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010 juin;138(6):2044-58.
28. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 oct 12;4:22.
29. Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA, Pylkkänen L, Nyström-Lahti M, Seruca R, et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res.* 1993 déc 15;53(24):5853-5.

30. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998 nov 15;58(22):5248-57.
31. Bozzao C, Lastella P, Stella A. Anticipation in Lynch Syndrome: Where We Are Where We Go. *Curr Genomics.* 2011 nov;12(7):451-65.
32. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. Calculation of Risk of Colorectal and Endometrial Cancer Among Patients with Lynch Syndrome. *Gastroenterology.* 2009 nov;137(5):1621-7.
33. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011 juin 8;305(22):2304-10.
34. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999 juin;116(6):1453-6.
35. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004 févr 18;96(4):261-8.
36. Julié C, Muti C, Coulet F, Radvanyi H. Evaluation des critères révisés de Bethesda pour l'identification des cancers colorectaux héréditaires non polyposiques sur une série de 225 carcinomes colorectaux consécutifs. www.snfge.org; 2006.
37. ANAES/service des recommandations professionnelles. Recommandations pour la pratique Clinique. Endoscopie digestive basse: indications en dehors du dépistage en population. 2004.
38. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum. Mutat.* 1994;3(2):121-5.
39. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science.* 1991 août 9;253(5020):661-5.
40. European Medicines Agency. EMEA/COMP/264/04draft. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/026404en.pdf>; 2009.
41. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1988 mai 21;1(8595):1149-51.
42. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2004 mars;53(3):381-6.
43. Skipworth JRA, Morkane C, Raptis DA, Vyas S, Olde Damink SW, Imber CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *HPB (Oxford).* 2011 mai;13(5):342-9.

44. Sturt NJH, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam. Cancer*. 2006;5(3):275-285; discussion 287-288.
45. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am. J. Pathol.* 2000 sept;157(3):747-54.
46. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet.* 2002 févr;30(2):227-32.
47. Poulsen ML., Bisgaard M. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Curr Genomics*. 2008 sept;9(6):420-35.
48. Institut National du cancer. La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH. www.e-cancer.fr; 2011.
49. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006 sept;63(18):2135-44.
50. Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJM, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010 août;59(8):1094-100.
51. Shpitz B, Bomstein Y, Mekori Y, Cohen R, Kaufman Z, Neufeld D, et al. Aberrant crypt foci in human colons: distribution and histomorphologic characteristics. *Hum. Pathol.* 1998 mai;29(5):469-75.
52. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000 août;47(2):251-5.
53. INCa. Mise à jour 2011 des compte-rendu d'anatomopathologie: données minimales à renseigner pour une tumeur primitive. *Traitements, soins et innovations*; 2011.
54. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N. Engl. J. Med.* 2002 nov 14;347(20):1593-603.
55. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 juin 1;61(5):759-67.
56. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996 oct 18;87(2):159-70.
57. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.* 1988 sept 1;319(9):525-32.
58. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science*. 1989 avr 14;244(4901):217-21.

59. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007 nov 16;318(5853):1108-13.
60. Jones S, Chen W-D, Parmigiani G, Diehl F, Beerenwinkel N, Antal T, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008 mars 18;105(11):4283-8.
61. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998 déc 17;396(6712):643-9.
62. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008 oct;135(4):1079-99.
63. Gerdes H, Chen Q, Elahi AH, Sircar A, Goldberg E, Winawer D, et al. Recurrent deletions involving chromosomes 1, 5, 17, and 18 in colorectal carcinoma: possible role in biological and clinical behavior of tumors. *Anticancer Res*. 1995 févr;15(1):13-24.
64. Michor F, Iwasa Y, Vogelstein B, Lengauer C, Nowak MA. Can chromosomal instability initiate tumorigenesis? *Semin. Cancer Biol.* 2005 févr;15(1):43-9.
65. Rajagopalan H, Nowak MA, Vogelstein B, Lengauer C. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2003 sept;3(9):695-701.
66. Shih IM, Zhou W, Goodman SN, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*. 2001 févr 1;61(3):818-22.
67. Wang Z, Cummins JM, Shen D, Cahill DP, Jallepalli PV, Wang T-L, et al. Three classes of genes mutated in colorectal cancers with chromosomal instability. *Cancer Res*. 2004 mai 1;64(9):2998-3001.
68. Pantic M, Zimmermann S, El Daly H, Opitz OG, Popp S, Boukamp P, et al. Telomere dysfunction and loss of p53 cooperate in defective mitotic segregation of chromosomes in cancer cells. *Oncogene*. 2006 juill 27;25(32):4413-20.
69. Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002 mars 19;99(6):3740-5.
70. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006 janv 31;103(5):1412-7.
71. Eckhardt F, Lewin J, Cortese R, Rakyan VK, Attwood J, Burger M, et al. DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22. *Nat. Genet*. 2006 déc;38(12):1378-85.
72. Issa J-P. CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2004 déc;4(12):988-93.
73. Kondo Y, Issa J-PJ. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2004 juin;23(1-2):29-39.

74. Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res.* 1997 mars 1;57(5):808-11.
75. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat. Rev. Cancer.* 2006 févr;6(2):107-16.
76. Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku S-L, Meagher A, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology.* 2002 mai;122(5):1376-87.
77. Van Rijnsoever M, Elsaleh H, Joseph D, McCaul K, Iacopetta B. CpG island methylator phenotype is an independent predictor of survival benefit from 5-fluorouracil in stage III colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003 août 1;9(8):2898-903.
78. De la Chapelle A. Microsatellite instability. *N. Engl. J. Med.* 2003 juill 17;349(3):209-10.
79. Boland CR, Koi M, Chang DK, Carethers JM. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch Syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer.* 2008;7(1):41-52.
80. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2006 août;21(4):211-22.
81. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, Parsons R, Sun L, Lutterbaugh J, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science.* 1995 juin 2;268(5215):1336-8.
82. Guanti G, Resta N, Simone C, Cariola F, Demma I, Fiorente P, et al. Involvement of PTEN mutations in the genetic pathways of colorectal cancerogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2000 janv 22;9(2):283-7.
83. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC, et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science.* 1997 févr 14;275(5302):967-9.
84. Malkhosyan S, Rampino N, Yamamoto H, Perucho M. Frameshift mutator mutations. *Nature.* 1996 août 8;382(6591):499-500.
85. Kempers MJE, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2011 janv;12(1):49-55.
86. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, Ma AH, Lutterbaugh JD, Periyasamy S, et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998 juill 21;95(15):8698-702.
87. Edge S, Byrd D, Compton C. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. Colon and rectum. New York: AJCC; 2010. p. 143-64.

88. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J. Clin. Oncol.* 2010 janv 10;28(2):264-71.
89. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE). Thésaurus National de Cancérologie Digestive. *Cancer du côlon.* 2011.
90. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol.* 2006 août;15(2):71-8.
91. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Shima K, Baba Y, Kirkner GJ, et al. Negative Lymph Node Count Is Associated With Survival of Colorectal Cancer Patients, Independent of Tumoral Molecular Alterations and Lymphocytic Reaction. *Am J Gastroenterol.* 2010 févr;105(2):420-33.
92. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J. Clin. Oncol.* 2003 août 1;21(15):2912-9.
93. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph Node Evaluation in Colorectal Cancer Patients: A Population-Based Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2005 févr 2;97(3):219-25.
94. Gezen C, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Seker M, Vural S, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World J Surg Oncol.* 2012;10:39.
95. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis. Colon Rectum.* 2008 mai;51(5):503-7.
96. Hoffmann M, Phillips C, Oevermann E, Killaitis C, Roblick U-J, Hildebrand P, et al. Multivisceral and standard resections in colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 janv;397(1):75-84.
97. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002;94(9):2511-6.
98. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol.* 1994 févr;10(1):12-20.
99. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural Invasion: Correlation With Aggressive Phenotype and Independent Prognostic Variable in Both Colon and Rectum Cancer. *JCO.* 2010 juill 20;28(21):e358-e360.
100. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004 juin 10;96(19):1420-5.
101. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis. Colon Rectum.* 2005 juin;48(6):1161-8.

102. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, et al. [Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer]. *Bull Cancer*. 2001 déc;88(12):1177-206.
103. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest*. 2005;23(4):338-51.
104. Huh JW, Oh BR, Kim HR, Kim YJ. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol*. 2010 avr 1;101(5):396-400.
105. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur. J. Cancer*. 2007 juin;43(9):1348-60.
106. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2005 déc 22;353(25):2654-66.
107. Mitomi H, Mori A, Kanazawa H, Nishiyama Y, Ihara A, Otani Y, et al. Venous invasion and down-regulation of p21(WAF1/CIP1) are associated with metastasis in colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2005 oct;52(65):1421-6.
108. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*. 1996 déc 1;78(11):2313-7.
109. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, et al. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis. Colon Rectum*. 1997 janv;40(1):3-10.
110. Sternberg A, Amar M, Alfici R, Groisman G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2002 janv;55(1):17-21.
111. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer*. 1988 avr 1;61(7):1417-24.
112. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1989 août;17(2):311-8.
113. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer*. 1988 avr 1;61(7):1417-24.
114. Lin M, Ma S-P, Lin H-Z, Ji P, Xie D, Yu J-X. Intratumoral as well as peritumoral lymphatic vessel invasion correlates with lymph node metastasis and unfavourable outcome in colorectal cancer. *Clin. Exp. Metastasis*. 2010 mars;27(3):123-32.

115. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009 nov 1;27(31):5131-7.
116. Ho Y-H, Siu SKK, Buttner P, Stevenson A, Lumley J, Stitz R. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg.* 2010 mai;34(5):1091-101.
117. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089. *JCO.* 2005 janv 12;23(34):8671-8.
118. Cho YB, Yun SH, Hong JS, Yun HR, Lee WS, Lee WY, et al. Carcinoma obstruction of the left colon and long-term prognosis. *Hepatogastroenterology.* 2008 août;55(85):1288-92.
119. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, Ortega-Debalon P, Faivre J, Bouvier A-M. Incidence, patterns of failure, and prognosis of perforated colorectal cancers in a well-defined population. *Dis. Colon Rectum.* 2009 mars;52(3):406-11.
120. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery.* 2000 avr;127(4):370-6.
121. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur. J. Cancer.* 2005 sept;41(14):2060-70.
122. Popat S, Zhao D, Chen Z, Pan H, Shao Y, Chandler I, et al. Relationship between chromosome 18q status and colorectal cancer prognosis: a prospective, blinded analysis of 280 patients. *Anticancer Res.* 2007 févr;27(1B):627-33.
123. Oñate-Ocaña LF, Herrera-Goepfert R, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Ruiz-Molina JM. [Multiorgan resection in T4 colonic adenocarcinoma. Report of a case]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2000 mars;65(1):26-9.
124. Gezen C, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Seker M, Vural S, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World J Surg Oncol.* 2012 févr 15;10:39.
125. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004 mai 13;350(20):2050-9.
126. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J. Clin. Oncol.* 1999 mai;17(5):1349-55.
127. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007 déc 15;370(9604):2020-9.

128. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J. Clin. Oncol.* 1999 mai;17(5):1356-63.
129. Buyse M, Piedbois P. Should Dukes' B patients receive adjuvant therapy? A statistical perspective. *Semin. Oncol.* 2001 févr;28(1 Suppl 1):20-4.
130. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.* 2009 juill 1;27(19):3109-16.
131. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou J-I, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J. Clin. Oncol.* 2011 sept 1;29(25):3381-8.
132. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000 janv 13;342(2):69-77.
133. Sinicrope FA, Sargent DJ. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. *Curr Opin Oncol.* 2009 juill;21(4):369-73.
134. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J. Clin. Oncol.* 2005 janv 20;23(3):609-18.
135. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1990 févr 8;322(6):352-8.
136. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997 janv;15(1):246-50.
137. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J. Clin. Oncol.* 1999 nov;17(11):3553-9.
138. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J. Clin. Oncol.* 2007 juin 1;25(16):2198-204.
139. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011 avr 10;29(11):1465-71.
140. Hoff P, Clarke S, Cunningham D, Van Cutsem E, Moore M, Schmoll HJ, et al. 6010 A three-arm phase III randomized trial of FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 plus bevacizumab vs. XELOX plus bevacizumab in

the adjuvant treatment of patients with stage III or high-risk stage II colon cancer: results of the interim safety analysis of the AVANT trial. *European Journal of Cancer Supplements*. 2009 sept;7(2):324.

141. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J. Clin. Oncol.* 2011 janv 1;29(1):11-6.

142. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012 avr 4;307(13):1383-93.

143. Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann. Oncol.* 2009 avr;20(4):674-80.

144. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J. Clin. Oncol.* 2009 juill 1;27(19):3117-25.

145. Sargent D, Shi Q, Yothers G, Van Cutsem E, Cassidy J, Saltz L, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur. J. Cancer*. 2011 mai;47(7):990-6.

146. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur. J. Cancer*. 2010 avr;46(6):1049-55.

147. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N. Engl. J. Med.* 2001 oct 11;345(15):1091-7.

148. Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat. Res.* 2004 déc 21;568(2):275-82.

149. Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, et al. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am. J. Pathol.* 2001 déc;159(6):2107-16.

150. Michael-Robinson JM, Biemer-Hüttmann A, Purdie DM, Walsh MD, Simms LA, Biden KG, et al. Tumour infiltrating lymphocytes and apoptosis are independent features in colorectal cancer stratified according to microsatellite instability status. *Gut*. 2001 mars;48(3):360-6.

151. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam. Cancer*. 2004;3(2):93-100.

152. Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, et al. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Bull Cancer*. 2004 avr;91(4):303-15.
153. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 nov 15;58(22):5248-57.
154. Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology*. 2002 déc;123(6):1804-11.
155. Bacher JW, Flanagan LA, Smalley RL, Nassif NA, Burgart LJ, Halberg RB, et al. Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors. *Dis. Markers*. 2004;20(4-5):237-50.
156. Buhard O, Cattaneo F, Wong YF, Yim SF, Friedman E, Flejou J-F, et al. Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors. *J. Clin. Oncol*. 2006 janv 10;24(2):241-51.
157. Svrcek M, El-Bchiri J, Chalastanis A, Capel E, Dumont S, Buhard O, et al. Specific clinical and biological features characterize inflammatory bowel disease associated colorectal cancers showing microsatellite instability. *J. Clin. Oncol*. 2007 sept 20;25(27):4231-8.
158. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008 déc 10;26(35):5783-8.
159. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N. Engl. J. Med*. 2005 mai 5;352(18):1851-60.
160. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J. Clin. Oncol*. 2002 févr 15;20(4):1043-8.
161. Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int. J. Cancer*. 2006 janv 1;118(1):115-22.
162. Chapusot C, Martin L, Puig PL, Ponnelle T, Cheynel N, Bouvier AM, et al. What is the best way to assess microsatellite instability status in colorectal cancer? Study on a population base of 462 colorectal cancers. *Am. J. Surg. Pathol*. 2004 déc;28(12):1553-9.
163. Svrcek M, Cervera P, Hamelin R, Lascols O, Duval A, Fléjou J-F. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Revue Francophone des Laboratoires*. 2011 janv;2011(428):29-41.

164. Loughrey MB, Waring PM, Tan A, Trivett M, Kovalenko S, Beshay V, et al. Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Fam. Cancer*. 2007;6(3):301-10.
165. McGivern A, Wynter CVA, Whitehall VLJ, Kambara T, Spring KJ, Walsh MD, et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam. Cancer*. 2004;3(2):101-7.
166. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993 mai 7;260(5109):816-9.
167. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000 janv 13;342(2):69-77.
168. Samowitz WS, Curtin K, Ma K-N, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, et al. Microsatellite Instability in Sporadic Colon Cancer Is Associated with an Improved Prognosis at the Population Level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 janv 9;10(9):917-23.
169. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J. Clin. Oncol.* 2005 janv 20;23(3):609-18.
170. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011 juin 8;103(11):863-75.
171. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J. Clin. Oncol.* 2007 mars 1;25(7):767-72.
172. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, Foster NR, Kabat BF, Goldberg R, et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008 juin 1;14(11):3408-15.
173. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010 juill 10;28(20):3219-26.
174. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003 juill 17;349(3):247-57.
175. Elsaleh H, Powell B, McCaul K, Griew F, Grant R, Joseph D, et al. P53 alteration and microsatellite instability have predictive value for survival benefit from chemotherapy in stage III colorectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2001 mai;7(5):1343-9.

176. Elsaleh H, Powell B, Soontrapornchai P, Joseph D, Gorla F, Spry N, et al. p53 gene mutation, microsatellite instability and adjuvant chemotherapy: impact on survival of 388 patients with Dukes' C colon carcinoma. *Oncology*. 2000;58(1):52-9.
177. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J. Clin. Oncol.* 2011 oct 1;29(28):3768-74.
178. Taieb J, Puig PL, Bedenne L. Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 févr;8(2):183-9.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

